ORSAY
Série A. N°
N° D'ordre :

=1053

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD
CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

François GUIBE

Sujet de la thèse : Alcoylation d'énolates alcalins de composés β-dicarbonylés. Réactivité de la forme associée et de la forme dissociée dans le monoglyme et dans le méthanol.

soutenue le 3 janvier 1973 devant la Commission d'Examen

M. J.-M. CONIA, Président
Mlle B. TCHOUBAR )
Mme J. SEYDEN-PENNE ) Examinateurs
M. M. VILKAS )

T H E S E

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

François GUIBE

Sujet de la thèse : Alcoylation d'énolates alcalins de composés β-dicarbonylés. Réactivité de la forme associée et de la forme dissociée dans le monoglyme et dans le méthanol.

soutenue le 3 janvier 1973 devant la Commission d'Examen

M. J.-M. CONIA, Président

Mlle B. TCHOUBAR )

Mme J. SEYDEN-PENNE ) Examinateurs

M. M. VILKAS )

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ce travail a été réalisé dans le Laboratoire de Chimie Organique Biologique d'Orsay, dirigé par Monsieur le Professeur M. Vilkas. Je tiens à le remercier de m'avoir accueilli dans son Laboratoire, pour la bienveillance qu'il a témoignée à mon égard et pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail.

Monsieur G. Bram, Maître-Assistant, m'a confié le sujet de cette thèse et en a assuré la direction. Je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour ses conseils et encouragements qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Que Mademoiselle B. Tchoubar et Mme Seyden-Penne veuillent accepter l'expression de ma gratitude pour leurs précieux conseils.

Je remercie Mmes Cahen, Joram, Rossio et M. Kerdoncuf qui ont contribué à la réalisation matérielle de ce texte.

Je tiens à remercier aussi tous mes camarades de laboratoire pour la sympathie qu'ils m'ont témoignée.

Mademoiselle B. Tchoubar, Directeur de Recherche au C.N.R.S., Madame Seyden-Penne, Maître de Recherche au C.N.R.S., Messieurs les Professeurs J.-M. Conia et M. Vilkas ont accepté de faire partie du Jury de cette thèse. Je les en remercie très respectueusement.

Pages

I B - Deuxième Partie : INFLUENCE DE LA BASICITE DE L'ENOLATE SUR LA REACTIVITE COMPAREE DE LA FORME DISSOCIEE ET DE LA FORME ASSOCIEE AU CATION

I B-1 - Choix des composés β -dicarbonylés 42

I B-2 - Alcoylation en milieu méthanolique 43

I B-2-1 - Nature des produits d'alcoylation. Rendements 43

I B-2-2 - Coupure de retro-Claisen 44

I B-3 - Etude cinétique 49

I B-3-1 - Conditions et méthode de l'étude cinétique 49

I B-3-2 - Alcoylation parallèle des ions méthylates 51

I B-3-3 - Influence de l'addition d'un sel chimiquement inerte sur l'équilibre acido-basique énolate-méthylate 55

- Déplacement de l'équilibre dû aux propriétés complexantes des énolates
- Déplacement de l'équilibre dû à la modification des propriétés solvatantes du milieu

I B-4 - Résultats expérimentaux. Effets de sel 58

I B-5 - Interprétation 67

Conclusion pour l'étude de l'alcoylation d'énolates en milieu protonique 69

I C - PARTIE EXPERIMENTALE 71

Chapitre II - ALCOYLATION DE L'ENOLATE DE L'ACETYLACETATE D'ETHYLE DANS LE MONOGLYME

II A - PARTIE THEORIQUE

Introduction 93

II A-1 - Choix des réactifs et du solvant 93

II A-1-1 - Choix du solvant 93

II A-1-2 - Choix du composé β -dicarbonylé 94

II A-1-3 - Choix des réactifs alcoylants 95

Pages

II A-2 - Alcoylation de l'énolate de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme 95

II A-2-1 - Ether d'énol : isomères cis et trans
- Existence de trois produits de monoalcoylation
- Identification de l'éther d'énol cis

II A-2-2 - Rendements en produit d'alcoylation. Schéma réactionnel 99

II A-3 - Etude cinétique 100

II A-3-1 - Conditions de l'étude cinétique 100
- Préparation des énolates
- Cinétiques

II A-3-2 - Résultats expérimentaux 101
- Rapports éther d'énol cis/éther d'énol trans
- Rapports C/O alcoylations
- Mesures de réactivité globale
- Constantes de C- et O-nucléophilie
- Récapitulation

II A-4 - Discussion

II A-4-1 - Structure de l'énolate nucléophile 130
- O-alcoylation
- Proportions de paires d'ions et d'ions dissociés
- C-alcoylation

II A-4-2 - Existence d'agrégats de paires d'ions 136
- Arguments en faveur de l'existence d'agrégats de paires d'ions
- Travaux de BRANDSTRÖM dans le terbutanol ; comparaison avec nos résultats dans le monoglyme

II A-4-3 - Rapport C/O alcoylation. Assistance électrophile au départ des groupements tosylates et sulfates 142

II A-4-4 - Variations des différences de nucléophilie entre les divers énolates alcalins en fonction de la nature du réactif alcoylant 146

Pages

II A-4-5 - Réactivité de l'énolate de tétrabutyl-ammonium 150

Conclusion pour l'étude de l'alcoylation d'un ion énolate dans le monoglyme 154

II B - PARTIE EXPERIMENTALE

CONCLUSION GENERALE 170

APPENDICE 171

BIBLIOGRAPHIE 175

# TABLE DES FIGURES


Pages

Fig. 1 – Alcoylation de l'énolate de $Na^{\oplus}$ du HCMe (0,06 M) par $CH_3I$ (0,18 M) dans MeOH à 50°C. Effets de sel sur les constantes $k_T$, $k_C$ et $k_O$..... 31

Fig. 2 – Alcoylation de l'énolate de $Na^{\oplus}$ du HCMe (0,06 M) par $CH_3I$ (0,18 M) dans MeOH à 50°C. Effets de sel sur les rapports $k_C/k_O$..... 32

Fig. 3 – Alcoylation de l'énolate de $Na^{\oplus}$ du HCMe (0,06 M) par $CH_3I$ (0,18 M) dans MeOH à 50°C. Variations relatives des constantes $k_C$ et $k_O$ en fonction de la concentration en sel ajouté..... 33

Fig. 4 – Alcoylation de $pO_2N-C_6H_5-O^{\ominus}Na^+$ (0,1 M) par $CH_3I$ (0,36 M) dans MeOH à 50°C. Effet de l'addition de INa sur la valeur de $k_O$..... 34

Fig. 5 – a. Alcoylation de l'énolate de $Na^{\oplus}$ de $CH_3-CO-CH_2-CO_2CH_3$ (0,05 M) par $CH_3OTs$ (0,055 M) dans MeOH à 35°C. Effets de sel sur le rapport $k_C/k_O$..... 35

Fig. 5 – b. Alcoylation de l'énolate de $Na^{\oplus}$ de $CH_3-CO-CH_2-CO_2CH_3$ par $CH_3OTs$ dans MeOH à 35°C. Variations du rapport $k_C/k_O$ en fonction de la concentration en énolate..... 36

Fig. 6 – Alcoylation de l'énolate de $Na^{\oplus}$ de la dimédone (0,1 M) par $CH_3I$ (0,3 M) dans MeOH à 50°C. Effets de sel sur le rapport $k_C/k_O$..... 37

Fig. 7 – Alcoylation de l'énolate de $Na^{\oplus}$ de la dimédone (0,1 M) par $CH_3I$ (0,1 M) dans MeOH à 50°C. Variations relatives des constantes $k_C$ et $k_O$ en fonction de la concentration en sel ajouté..... 38

Pages

Fig. 8 – Alcoylation d'énolates de sodium de composés β-dicarbonylés dans le méthanol par $CH_3I$. Effets de sel : valeur des rapports $(k_C)_{sel}/(k_C)_{sans\ sel}$ pour différentes concentrations en sel ajouté..... 66

Fig. 9 – Alcoylation de l'énolate de $K^{\oplus}$ (a = 0,0508) par EtI (b = 0,10 M). T = 40°C..... 112

Fig.10 – Alcoylation de l'énolate de $K^{\oplus}$ (a = 0,095 M) par EtBr (b = 0,295 M). T = 40°C..... 113

Fig.11 – Alcoylation de l'énolate de $K^{\oplus}$ (a = 0,048) par EtOTs (b = 0,198 M). T = 40°C..... 114

Fig.12 – Diagramme d'ARRHEMIUS pour la réaction Enolate de $Li^{\oplus}$ (0,05 M) + EtBr (0,3 M)..... 118

Fig.13 – Diagramme d'ARRHEMIUS pour la réaction Enolate de $Li^{\oplus}$ (0,05 M) + EtOTs (0,2 M)..... 119

Fig.14 – Alcoylation des énolates de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme à 40°C. Diagramme du logarithme des constantes de nucléophilie globale $k_T = k_C + k_O$ en fonction de l'inverse du rayon ionique $1/r_i$ du cation associé..... 125

Fig.15 – Alcoylation des énolates de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme à 40°C. Diagramme du logarithme des constantes de nucléophilie $k_C$ et $k_O$ en fonction de l'inverse du rayon ionique $1/r_i$ du cation associé..... 126

Fig.16 – Alcoylation des énolates de l'acétylacétate d'éthyle par le tosylate d'éthyle dans le monoglyme à 40°C. Rapport C/O en fonction de l'inverse du rayon ionique $1/r_i$ du cation associé..... 127

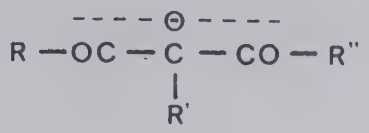
Fig.17 – Alcoylation des énolates de l'acétylacétate d'éthyle par le bromure et l'iodure d'éthyle dans le monoglyme à 40°C. Rapport C/O en fonction de l'inverse du rayon ionique $1/r_i$ du cation associé..... 128

Fig.18 - Alcoylation des énolates de l'acétylacétate d'éthyle par le tosylate d'éthyle dans le monoglyme à 40°C. Pourcentage d'éther d'énol sous forme cis en fonction de l'inverse du rayon ionique $1/r_i$ du cation associé..... 129

Fig.19 - Alcoylation des énolates alcalins de l'acétylacétate d'éthyle par l'iodure de méthyle dans le tertiobutanol à 25°C (BRANDSTRÖM). Diagramme du logarithme de la constante de nucléophilie $k_C$ en fonction de l'inverse du rayon ionique du cation associé..... 140bis

# I N T R O D U C T I O N

Notre travail porte essentiellement sur l'alcoylation d'énolates alcalins de composés β-dicarbonylés de formule générale :



et de certains de leurs analogues cycliques.

Nous nous sommes intéressés à leur réactivité sous forme associée au cation (paire d'ions) et sous forme dissociée, tant en solvant protonique qu'en solvant aprotique.

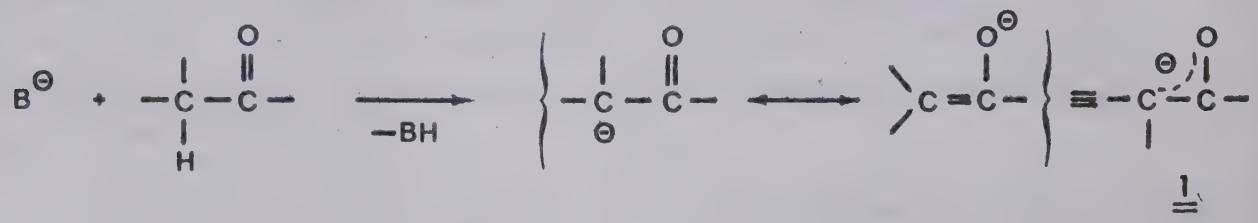
Les trois premiers paragraphes de cette introduction sont consacrés à une mise au point bibliographique sur certaines questions (orientation de la réaction d'alcoylation des énolates, conformation des énolates de composés β-dicarbonylés, nucléophilie comparée des anions dissociés ou associés à un cation) dans le but de situer notre travail. La présentation de celui-ci fait l'objet du dernier paragraphe.

## 1. Généralités sur les C- et O-alcoylations d'un énolate

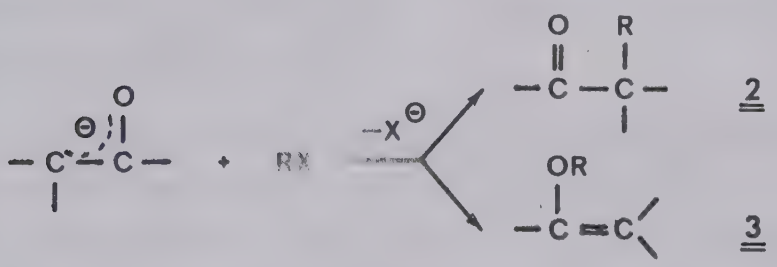
L'alcoylation d'un énolate, réaction classique connue depuis longtemps (1), a été beaucoup étudiée, en particulier à cause de son importance en chimie organique.

Le mécanisme général de la réaction est le suivant :

- sous l'action d'une base, une cétone énolisable perd un hydrogène en $\alpha$ du carbonyle, en donnant un anion énolate carbéniate $\underline{\underline{1}}$ à charge délocalisée.



- $\underline{\underline{1}}$ attaque alors un électrophile alcoylant R - X en conduisant aux produits de C- ou de O-alcoylation $\underline{\underline{2}}$ et $\underline{\underline{3}}$.



L'anion énolate $\underline{\underline{1}}$ à charge délocalisée et possédant plusieurs sites réactionnels est un exemple d'anion ambident (2) ou encore anion nucléophile ambifonctionnel (3).

Si la cétone alcoylée $\underline{\underline{2}}$ possède encore un hydrogène en $\alpha$ du carbonyle, il peut y avoir formation de l'anion énolate-carbéniate correspondant et de nouveau réactions de C- et de O-alcoylation. La poly-C-alcoylation d'un énolate est un phénomène courant ; le O-alcoylation d'une cétone déjà C-alcoylée est plus rare.

Jusqu'à ces dernières années, la O-alcoylation des énolates avait été peu étudiée : les travaux tendaient surtout à augmenter la spécificité des C-alcoylations (polyalcoylation en $\alpha$ et $\alpha'$ du carbonyle) et à développer

de nouvelles méthodes dans ce sens, en particulier avec les travaux de CONIA (4) et HOUSE (5). KORNBLUM a introduit en 1955 la notion d'anion ambident et a proposé une interprétation de leur réactivité ; depuis, de nombreux travaux ont été consacrés à ces systèmes et la compétition entre la C- et la O-alcoylation d'un énolate est alors apparue comme un phénomène très général. Ce sont les principaux aspects de ce problème - qui nous intéresse directement dans notre travail - que nous allons à présent passer en revue.

Les principaux facteurs de la compétition entre C- et O-alcoylation sont maintenant à peu près connus et leur effet peut se résumer ainsi : tout ce qui rend libre l'anion augmente la nucléophilie du centre le plus électronégatif du système mésomère et augmente donc - dans le cas des énolates - la O-alcoylation (6).

Ainsi, on a pu montrer que les solvants aprotiques dipolaires (DMSO, HMPT, etc...) (7) favorisent la O-alcoylation par rapport aux solvants protoniques qui solvatent l'anion par liaison hydrogène, ou bien par rapport aux solvants aprotiques peu polaires (THF, éther, dioxanne, benzène...) où l'anion est engagé dans des associations énergiques avec le cation (forme associée, paire d'ions) (6 à 15).

A charge égale, la grosseur du cation favorise la O-alcoylation qui varie dans l'ordre $Li^{\oplus} < Na^{\oplus} < K^{\oplus} < Cs^{\oplus} < N^{\oplus}R_4$ (6, 13 à 23). En solvant très polaire (HMPT, DMSO), l'effet de cation s'estompe en raison de l'affaiblissement des interactions anion-cation dans de tels milieux (19,24).

En diminuant la concentration en énolate, on oriente vers la O-alcoylation (6,13,21), ce qui peut s'interpréter dans le cadre de la théorie d'Acree (voir plus loin).

Le groupe partant de R - X favorise la O-alcoylation dans l'ordre : $Ts\ O^{\ominus} \sim SO^{\ominus}_4 R > Cl^{\ominus} > Br^{\ominus} > I^{\ominus}$ (6,13,14,15,17,18,23 à 28).

La ramification du radical R, et de façon générale son encombrement stérique, favorise la O-alcoylation pour X = I, Br ou Cl (2,18 à 21,26,27). L'effet inverse s'observe lorsque le groupe partant est le tosylate (26).

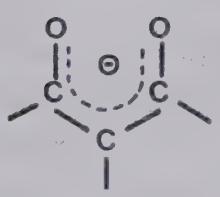
Lorsque R est un groupe allyle ou benzyle, le pourcentage de C-alcoylation est particulièrement important (6,18,19,26,27).

L'influence de la structure de l'ion énolate a aussi été étudiée (13,16,25,27,29 à 32).

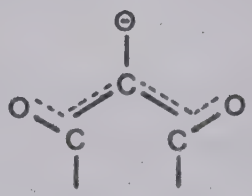
L'orientation des réactions d'alcoylation des énolates, comme celle d'autres systèmes ambidents, a fait l'objet de plusieurs tentatives d'interprétation parmi lesquelles on peut citer celles de BRANDSTRÖM (32), de KORNBLUM (33) ("caractère plus ou moins $SN_1$ ou $SN_2$" de l'état de transition), de HEISZWOLF et KLOOSTERZIEL (13) qui font appel au principe de "least motion" de HINE (34), de WIGFIELD (35) (essai d'application du postulat de HAMMOND). La théorie des acides et bases "durs et mous" de PEARSON permet une approche particulièrement fructueuse de ce problème (36 à 40).

## 2. Conformation des énolates de composés β-dicarbonylés

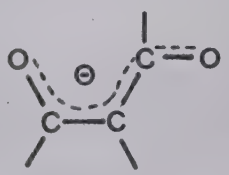
La réactivité des énolates de composés β-dicarbonylés dépend étroitement de la conformation qu'ils adoptent. ZAUGG a défini (8) trois conformations possibles pour l'énolate : en U 4, en W 5 ou en faucille ("sickle-shaped") 6.



4



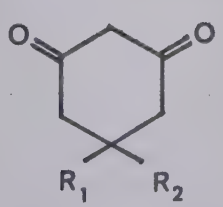
5



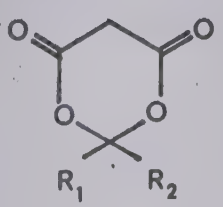
6

### 2-1 - Enolates à conformation imposée

Certains énolates, à squelette rigide, possèdent une conformation imposée, soit en W, soit en U. Au premier groupe (énolates en W) appartiennent par exemple les énolates de cyclohexanediones 1-3, notamment la dimédone (7 $R_1 = R_2 = CH_3$)



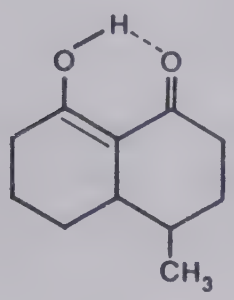
7



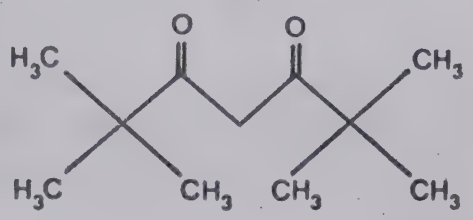
8

et des malonates cycliques tels que le malonate d'isopropylidène (ou acide de MELDRUM 8 $R_1 = R_2 = CH_3$).

Parmi les énolates du second groupe (conformation en U), on peut citer le sel de la dicétone 9 (2H - hexahydro-3,4,5,6,7,10 méthyl-4 hydroxy-8 naphtalénone 1),



9 (forme énolique)



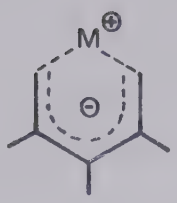
10

ou l'énolate du dipivaloylméthane 10 où la conformation en W est exclue en raison de l'interaction stérique qu'elle entraînerait entre les deux groupements tertiobutyliques.

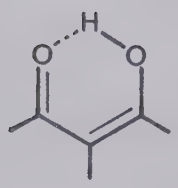
Ces deux types de composés β-dicarbonylés ont des propriétés très différentes, notamment en ce qui concerne leur acidité et la tendance à la dissociation de leurs sels. Le $pK_{H_2O}$ de l'acide de MELDRUM est de 5,1 (41), celui de la dimedone de 5,2 (8). A l'opposé, 9 et le dipivaloylmethane 10 ont des $pK_{H_2O}$ respectifs de 13,1 et 11,8 (8). D'autre part, les études spectroscopiques de ZAUGG montrent que les énolates alcalins en U ont une constante d'association beaucoup plus importante que les énolates en W. Ainsi, dans le monoglyme (diméthoxyéthane) aux concentrations de l'U.V. ( $\sim 10^{-4}$ M), les premiers seraient totalement associés tandis que les seconds seraient dissociés (8).

Deux facteurs essentiels sont à l'origine de cette différence de comportement :

- stabilisation des formes associées des composés en U (par rapport aux formes associées en W) du fait de la possibilité d'interaction chélatée.

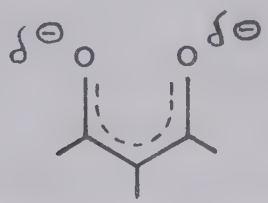


11



12

- destabilisation des formes dissociées en U (par rapport aux formes dissociées en W) en raison de la répulsion électrostatique qui s'exerce entre les deux oxygènes chargés négativement (8,42)



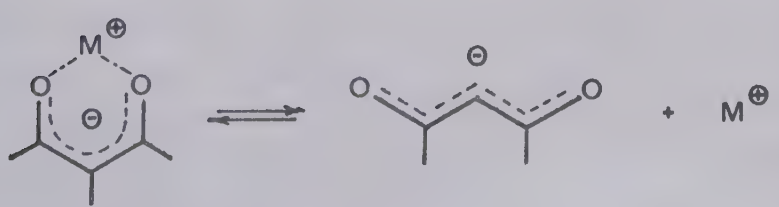
13

2-2 - Enolates à conformation non fixée

Exception faite des composés tels que 10 qui sont le siège de contraintes stériques très importantes, les énolates de composés β-dicarbonylés acycliques sont a priori susceptibles d'adopter les trois conformations en U 4, en W 5 et en faucille 6 définies précédemment.

En fait, l'énolate adopte une conformation en U s'il est associé à un cation et une conformation en W lorsqu'il est sous forme dissociée (schéma 1) ; c'est ce qui ressort d'études faites sur la dissociation des énols

Schéma 1



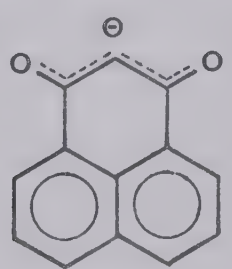
et des énolates métalliques (42,43 à 45), sur les rapports céto-énoliques (42) et sur la géométrie des produits d'acylation (22,46,47) des composés β-dicarbonylés.

pK de dissociation

Dans la série des β-dicétones linéaires, et si l'on prend l'acétylacétone (14, $R_1 = R_2 - CH_3$) comme référence, on constate que la ramification

$$R_1 - CO - CH_2 - CO - R_2 \qquad 14$$

des groupements terminaux $R_1$ et $R_2$ s'accompagne d'un affaiblissement de l'acidité de la dicétone bien supérieure à celle que l'on aurait pu attendre des seuls effets inductifs (42); dans un mélange eau-dioxanne 25-75, la constante d'acidité (25°C) passe de 11,27 pour l'acétylacétone à 12,48 pour le diisobutyrylméthane (14, $R_1 = R_2 = CH(CH_3)_2$) et 14,48 pour le dipivaloylméthane 10. D'autre part, le groupement phényle qui joue un rôle acidifiant dans l'acide benzoïque (comparé à l'acide acétique) a un rôle inverse dans le dibenzoylméthane (14, $R_1 = R_2$ = phényle ; constante d'acidité dans le mélange eau-dioxanne 11,51) comparé à l'acétylacétone. Pour HAMMOND (42), ces résultats traduisent une difficulté d'origine stérique, ou même l'impossibilité pour les énolates encombrés comme 10 d'adopter une conformation en W ; ainsi, pour le dibenzoylméthane, on ne peut concevoir une structure à la fois complètement plane et en W sans introduire de gêne stérique (15).

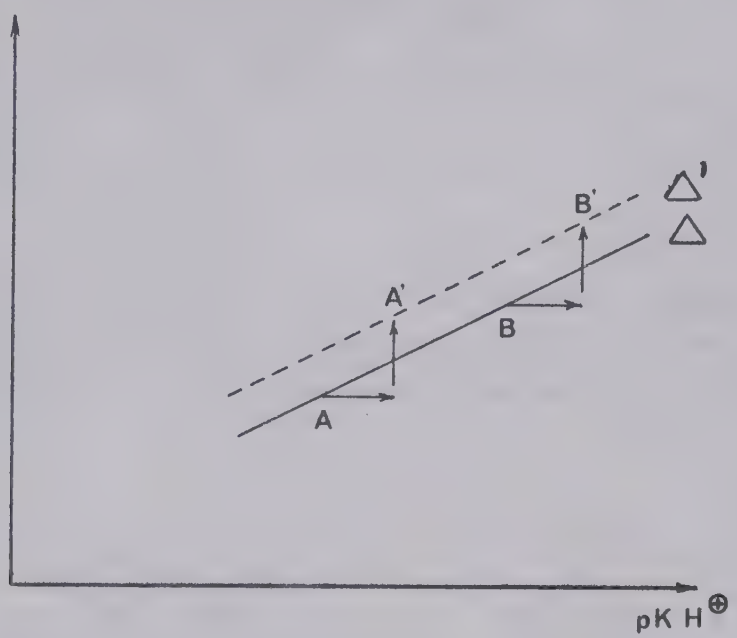


15

Les travaux de VAN UITERT et Coll. (43,44,45) vont dans le même sens : ces auteurs ont notamment mesuré (mélange eau-dioxanne) les pK de dissociation acide et les pK de dissociation des sels de $Cu^{++}$, $Ni^{++}$, $Ba^{++}$ de deux séries de dicétones, monoarylés (14, $R_1 = CH_3$, $R_2$ = aryle) et diarylés (14, $R_1$ et $R_2$ = aryle) ; il existe une relation linéaire entre les pK de

dissociation de chacun des sels métalliques et les pK d'acidité des cétones correspondantes, mais à l'intérieur de chaque série seulement : les β-dicétones mono et diarylées s'alignent respectivement sur des droites de pente très voisine mais décalées l'une par rapport à l'autre (schéma 2). A la lumière de l'hypothèse de HAMMOND, une explication possible est la suivante : en l'absence de tout phénomène stérique, les dicétones diarylées devraient se trouver sur la même droite de corrélation △ que les dicétones monoarylées,

Schéma 2




par exemple en A ou B. Leur position réelle A' ou B' sur le diagramme se déduit alors des points A et B par une double translation d'amplitude voisine le long de l'axe des abscisses et de celui des ordonnées, vers les grandes valeurs de pK ; cette double translation traduit la déstabilisation par gêne stérique de l'anion dissocié en W, qui intervient aussi bien pour l'équilibre de dissociation acide que pour l'équilibre de dissociation des sels métalliques. Dans la mesure où cette destabilisation est du même ordre de grandeur pour chacune des cétones diarylées, ces dernières vont se placer sur une droite de corrélation △' sensiblement parallèle à △. C'est ce que l'on observe effectivement sur les diagramme de VAN UITERT.

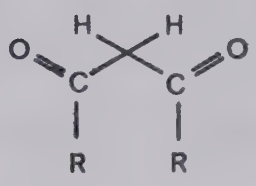
Dans le méthanol (48) le dibenzoylméthane présente le même comportement anormal (pK d'acidité et de dissociation du sel de sodium anormalement élevés) par rapport à l'acétylacétone et à des dicétones monoarylées ; la suggestion selon laquelle l'énolate dissocié possèderait la structure en U (4) (22,47) en milieu protonique ne semble donc pouvoir être retenue.

Equilibre céto-énolique

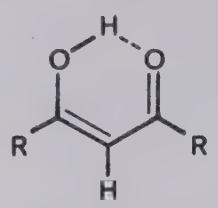
Les rapports céto-énoliques $K = \frac{\text{forme énolique}}{\text{forme cétonique}}$ dans l'acétonitrile à 0°C pour l'acétylacétone, le diisobutyryl et le dipivaloylméthane sont les suivants (42) :

| | |
|---|---|
| $CH_3 - CO - CH_2 - CO - CH_3$ | 1,4 |
| $(CH_3)_2\ CH - CO - CH_2 - CO - CH\ (CH_3)_2$ | 1,8 |
| $(CH_3)_3\ C - CO - CH_2 - CO - C\ (CH_3)_3$ | 6,1 |

HAMMOND (42) explique ces résultats de la façon suivante : la conformation préférentielle de la forme dicétonique est la conformation en W 16 en raison de la répulsion électrostatique qui s'exerce entre les deux dipoles $\overset{\delta+}{C} = \overset{\delta-}{O}$




16



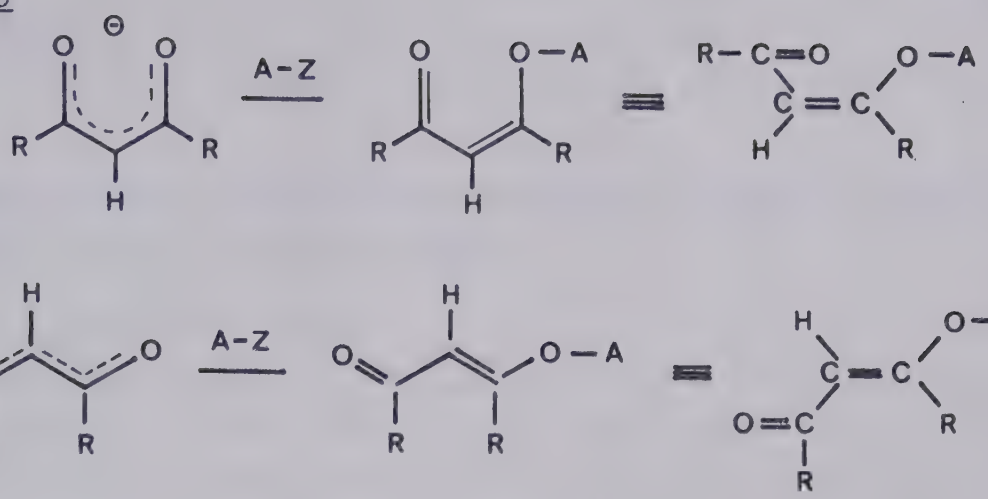

17

Cette conformation n'est toutefois pas favorable, sur le plan stérique, lorsque les groupements R sont volumineux ; aussi les composés β-dicarbonylés de ce type vont-ils présenter une proportion importante de forme énolique en U (liaison hydrogène intramoléculaire) 17.

Géométrie des produits de O-acylation et O-alcoylation

Dans les réactions de O-alcoylation et O-acylation, on doit s'attendre à ce que l'énolate à conformation en U et l'énolate à conformation en W ne donnent pas le même produit, mais deux éthyléniques isomères (schéma 3)

Schéma 3

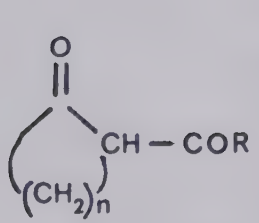


L'existence de tels isomères a déjà pu être mis en évidence dans certaines réactions par REUTOV et Coll. (22,47) et MILLER et Coll. (46) qui ont montré que les facteurs qui favorisent la dissociation de l'énolate (cation de taille importante, solvant dipolaire...) favorisent l'apparition de la forme trans tandis que les facteurs qui renforcent l'interaction énolate-cation (solvant peu polaire, cation de taille réduite) conduisent à des proportions importantes de forme cis. Ces données sont conformes aux hypothèses résumées dans les schémas 1 et 3.

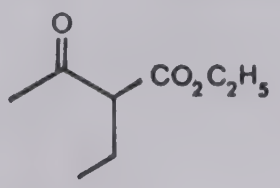
La question de la géométrie des éthers d'énol est reprise en détail au chapitre II de ce travail.

2-3 - Conformation en faucille (sickle-shaped)

La structure des énolates cycliques du type 18



18



19

ne leur permet pas d'adopter, à l'état dissocié, une conformation en W, mais seulement du type "faucille" 6 ; celle-ci ne semble pas conduire à une stabilisation aussi importante de l'énolate : ainsi, dans le DMSO, le degré de dissociation de l'énolate de sodium de 18 (R = $OC_2H_5$, n = 3,4,6) est beaucoup

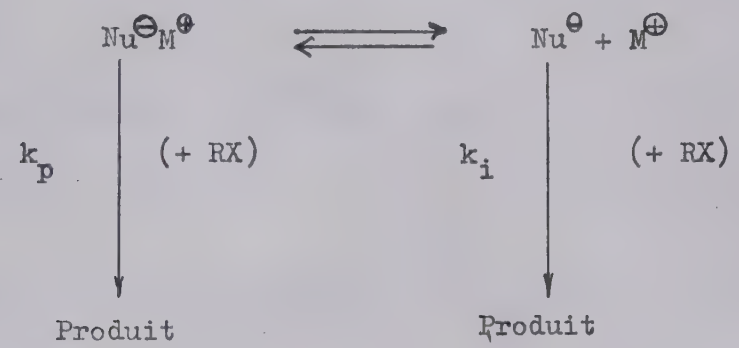
plus faible que celui de l'énolate correspondant de l'$\alpha$-éthylacétylacétate d'éthyle 19 (30). La possibilité d'une conformation en faucille pour les énolates acycliques dissociés ne paraît donc pas devoir être retenue.

## 3. Hypothèse d'Acree - Réactivité comparée des nucléophiles chargés à l'état de paire d'ions et à l'état dissocié

### 3-1 - Hypothèse d'Acree

La diminution de la réactivité des nucléophiles chargés avec l'augmentation de leur concentration est connue depuis longtemps. Pour rendre compte de ce phénomène, ACREE (49) émet dès 1912 l'hypothèse que ces nucléophiles chargés sont incomplètement dissociés dans le mélange réactionnel ; la forme associée (paire d'ions) et la forme dissociée réagissent sur l'électrophile avec des constantes de vitesse propres $k_p$ et $k_i$, la réactivité de la forme dissociée étant la plus grande :

Schéma 4




Si $= \dfrac{C_{Nu^\ominus}}{C_{Nu^\ominus} + C_{Nu^\ominus H^\oplus}}$ désigne le coefficient de dissociation du nucléophile, la constante de vitesse globale de la réaction peut alors s'écrire :

$$k_{global} = k_i + (1-\alpha)\, k_p$$

De nombreux travaux - notamment depuis que les progrès des théories conductimétriques ont permis des évaluations précises du coefficient $\alpha$ (50) - ont été entrepris aussi bien pour vérifier la validité de la théorie d'ACREE que pour déterminer les valeurs respectives de $k_i$ et de $k_p$ pour de nombreuses réactions. La méthode utilisée est toujours la même : on détermine

la constante $k_{global}$ (mesures cinétiques) et le coefficient $\alpha$ (conductimétrie) pour diverses valeurs de la concentration en nucléophile. On en déduit les valeurs de $k_i$ et $k_p$, par exemple en portant sur un graphe $k_{global}$ en fonction de $\alpha$.

Les réactivités respectives de l'ion dissocié et de la paire d'ions dépendent de façon critique du type de solvant dans lequel est effectuée la réaction.

3-2 - Solvants aprotiques

Dans les solvants aprotiques, la réactivité de la paire d'ions est généralement très inférieure à celle de l'ion dissocié. C'est le cas pour les réactions suivantes :

(a) $Cl^{*\ominus}\ M^{\oplus} + pNO_2 - C_6H_4 - CH_2Cl \underset{}{\overset{\text{acétone}}{\rightleftharpoons}} pNO_2 - C_6H_4 - CH_2Cl^{*} + M^{\oplus}\ Cl^{\ominus}$

avec $M^{\oplus} = Li^{\oplus}$ (51)

(b) $Br^{*\ominus}\ Li^{\oplus} + C_4H_9\ Br \underset{}{\overset{\text{acétone}}{\rightleftharpoons}} C_4H_9\ Br^{*} + M^{\oplus}\ Br^{*\ominus}$

avec $M^{\oplus} = Li^{\oplus}$ (52)

(c) $R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\ominus}{C}H-CO_2\ Et + TsOEt \underset{}{\overset{\text{HMPT}}{\rightleftharpoons}} R-\underset{\underset{Et}{|}}{CO-CH}-CO_2\ Et + R-\overset{\overset{OEt}{|}}{C} = CH-CO_2\ Et$

avec R = $CH_3$, $CF_3$, $(CH_3)_2\ CH$,... et $M^{\oplus} = Na^{\oplus}$, $K^{\oplus}$, $Cs^{\oplus}$ (24,31)

où la nucléophile de la paire d'ions est trop faible pour pouvoir être détectée.

Si le cation est un ammonium quaternaire, la réactivité de la paire d'ions devient notable. Ainsi, pour les réactions (a) et (b), lorsque $M^{\oplus} = N^{\oplus}(C_4H_9)_4$, les rapports $k_p/k_i$ sont respectivement de l'ordre de 0,1 et 0,2 (53).

Dans les réactions d'échange entre $pNO_2 - C_6H_4 - CH_2-Br$ et $Br^{\ominus}\ N^{\oplus}(C_2H_5)_4$ ou $Cl^{\ominus}\ N^{\oplus}(C_2H_5)_4$ dans $SO_2$ liquide le rapport $k_p/k_i$ est proche de 0,2. Dans ce même milieu, la réactivité des halogénures alcalins sous forme de paire d'ions (K Br, Rb Cl) ne serait pas absolument négligeable (54,55).

Dans les solvants aprotiques fortement polaires, la proportion d'ions dissociés est toujours importante et, comme $k_i \gg k_p$, la paire d'ions ne prend généralement aucune part aux réactions de substitution ; ainsi, dans le HMPT, tous les énolates alcalins de l'acétylacétate d'éthyle donnent, avec le tosylate d'éthyle, le même pourcentage de O-alcoylation (24), sauf si l'on opère à très forte concentration en énolate (22). ZOOK observe un phénomène analogue dans l'alcoylation d'énolates de monocétones dans le DMSO (25).

Dans les solvants aprotiques moins polaires, la proportion de paires d'ions peut devenir tellement importante que leur contribution à la réactivité générale cesse d'être négligeable malgré leur faible nucléophilie. Ceci est particulièrement vrai des anolates de composés $\beta$-dicarbonylés pour lesquels la possibilité d'interaction chélatée avec le cation assure une tendance très forte à l'association. Dans le DMSO ($\varepsilon = 49$), l'énolate de lithium de l'acétylacétate d'éthyle donne moins de O-alcoylation que les autres énolates alcalins, l'effet "nivelant" du solvant ne jouant qu'à partir du cation $Na^{\oplus}$ (18,19). Dans le DMF ($\varepsilon = 36,7$), la diminution du rapport C-alcoylation/O-alcoylation est continue dans la série $Li^{\oplus} > Na^{\oplus} > K^{\oplus} > Cs^{\oplus}$ (22,47). Dans le tertiobutanol enfin ($\varepsilon = 12$), seule la paire d'ions intervient dans l'alcoylation des énolates alcalins de $CH_3-CO-CH_2-CO_2Et$ (56).*

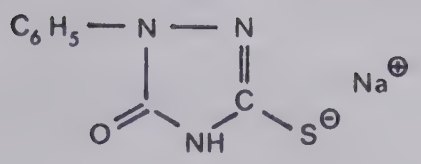
3-3 - Solvants protoniques

La réactivité comparée des paires d'ions et des ions dissociés dans les réactions de substitution nucléophile a été surtout étudiée en milieu aprotique et les études en milieu protonique (EtOH, $CH_3-OH$, $H_2O$) sont encore nombreuses. Ces solvants ont un pouvoir dissociant élevé et le pourcentage des espèces ioniques à l'état de paire d'ions est souvant trop faible pour permettre une évaluation de leur nucléophilie sous cette forme (57).

Dans l'éthanol, les éthylates alcalins réagissent sur EtI à la fois sous forme de paire d'ions et d'ion dissocié (50). Il en est de même du sel de sodium du 1 phényl- 3 thiourazole (50).

---

* Tout récemment, ZAUGG (132) a montré que dans le DMF le sel de sodium du n-butyl-malonate d'éthyle réagissait exclusivement à l'état de paire d'ions avec n-Bu-Br.



Par contre, l'ion phénate ne réagit qu'à l'état dissocié (50).

Beaucoup de travaux portent sur les énolates de composés $\beta$-dicarbonylés dont l'étude est facilitée par leur forte tendance à l'association. Leur comportement diffère profondément de ce qui a été constaté par REUTOV dans le HMPT (voir plus haut). Ainsi, pour les énolates alcalins de l'acétylacétate d'éthyle dans l'éthanol (58); comme pour ceux de la carbéthoxycoumaranone-3 dans le méthanol (59), la paire d'ions participe à la réaction d'alcoylation, même lorsqu'il s'agit des énolates de lithium.

Le rôle important joué par la paire d'ions en milieu protonique est attribuable à deux phénomènes :

- l'inhibition de la nucléophilie des anions due à l'association par liaison hydrogène avec le solvant (60,61). On peut penser avec KORNBLUM (10) que la stabilisation par liaison hydrogène sera beacoup plus grande pour un nucléophile chargé dissocié que pour ce même nucléophile déjà engagé dans une liaison électrostatique au sein d'une paire d'ions ; la différence de réactivité entre les deux espèces en sera diminuée d'autant.

- la possibilité d'existence de paires d'ions séparées par le solvant. Cette question est discutée plus en détail page 41.

3-4 - Espèces ioniques en solution

L'équation d'ACREE ne fait intervenir qu'un seul équilibre entre deux espèces physico-chimiques : paire d'ions et ions dissociés :

$$A^{\ominus} + M^{\oplus} \rightleftharpoons A^{\ominus}\,M^{\oplus}$$

En fait, la situation est souvent plus complexe.

On peut tout d'abord envisager plusieurs sortes de paires d'ions suivant leur état de solvatation ; en particulier, on peut distinguer paires

d'ions intimes (de contact) et paires d'ions séparées par le solvant :

$$A^{\ominus}\ M^{\oplus} \rightleftharpoons A^{\ominus}\ //M^{\oplus}$$

Nous venons d'évoquer les paires d'ions du type séparé par le solvant en milieu protonique. L'existence de telles espèces en milieu aprotique a été également proposée, notamment lorsque l'anion possède une charge très délocalisée comme l'anion fluorényle (62) (formule 38, p.138) et ne présente de ce fait qu'une faible affinité pour le cation. Pour les énolates de composés $\beta$-dicarbonylés pouvant adopter la conformation en U, le passage de la paire d'ions de contact (chélate) à la paire d'ions séparée par le solvant impliquerait la perte de la chélation ; nous pouvons donc raisonnablement exclure la possibilité de paires d'ions autre que la paire d'ions de contact dans ce cas.

En milieu aprotique de faible constante diélectrique, THF par exemple, (milieu peu dissociant), les interactions électrostatiques prennent une grande importance et le rassemblement des espèces chargées en édifices plus complexes que la paire d'ions devient possible : formation d'ions triples, par exemple (a) :

$$A^{\ominus}\ M^{\oplus} + A^{\ominus} \rightleftharpoons A_2^{\ominus}\ M^{\oplus} \qquad (a)$$

ou d'agrégats de paires d'ions (b) :

$$n\ A^{\ominus}\ M^{\oplus} \rightleftharpoons (A^{\ominus}\ M^{\oplus})_n \qquad (b)$$

Nous revenons en détail sur ces questions page 136 et suivantes. En effet, nos résultats concernant l'alcoylation d'énolates dans le monoglyme = diméthoxyéthane $\mathcal{E} = 7$) ne sont pas interprétables à l'aide de la seule équation d'ACREE ; nous avons dû également faire appel à un équilibre du type (b).

4 - Objet et plan de ce travail

Ce travail est consacré à l'étude de l'alcoylation d'énolates de composés $\beta$-dicarbonylés, tant du point de vue de la réactivité globale que de la compétition entre la C- et la O-alcoylation.

A quelques rares exceptions près (alcoylation radicalaire par le bromure de p-nitrobenzyle par exemple (63)),les réactions de C- et O-alcoylation des énolates sont des réactions $SN_2$. Elles sont donc du premier ordre en réactif alcoylant et du premier ordre en énolate.

Si le produit C-alcoylé possède encore un hydrogène énolisable il peut s'alcoyler une seconde fois (cf page 2 ), ce qui complique l'analyse cinétique. Nous nous sommes donc constamment placés dans des conditions qui excluent la di-C-alcoylation ; l'équation de vitesse est alors de la forme très simple suivante :

$$v = k_T \; C_{RX} \; C_{E\ominus} = (k_C + k_O) \; C_{RX} \; C_{E\ominus}$$

$E^{\ominus}$ représentant l'énolate, RX le réactif alcoylant ; $k_T$, $k_C$ et $k_O$ sont les constantes de nucléophilie globale, pour la C- et pour la O-alcoylation (pour les équations cinétiques plus complexes, dans les cas où a lieu la dialcoylation : voir l'appendice page172). D'autre part, les vitesses d'apparition des dérivés C- et O-alcoylés EC et EO sont sont égales à :

$$dEC/dt = k_C \; C_{E\ominus} \; C_{RX} \quad \text{et} \quad dEO/dt = k_O \; C_{E\ominus} \; C_{RX}$$

d'où l'on déduit que le rapport $C_{EC}/C_{EO}$ (appelé plus brièvement C/O) est constant durant toute la réaction, ce que l'on doit vérifier, et égal à $k_C/k_O$ (contrôle cinétique des proportions de produit O- et C-alcoylés*). Connaissant $k_T$ et C/O, on accède immédiatement aux volumes de $k_C$ et $k_O$.

Dans la presque totalité des cas, les études de réactivité globale (mesures de $k_T$) ont été réalisées par dosage potentiométrique de l'énolate restant à différents temps de réaction ; les rapports C/O ont été mesurés CPG.

Dans une première partie, nous avons étudié l'alcoylation, essentiellement par l'iodure de méthyle, d'une série d'énolates de sodium de composés $\beta$-dicarbonylés dans un solvant protonique : le méthanol.

---

* Un seul cas d'isomérisation d'éther d'énol de composé $\beta$-dicarbonylé en dérivé C-alcoylé correspondant est décrit dans la littérature, à propos du dérivé O-alkylé de $CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ ; cette isomérisation, qui correspond en fait à une transposition de CLAISEN, se produit à 200°C (64).

Notre but était de préciser l'influence de deux facteurs, à savoir :

- la conformation de l'énolate
- sa basicité

sur les réactivités comparées de la paire d'ions et de l'énolate dissocié solvaté.

Dans ce même solvant, nous avons également étudié l'alcoylation de l'ion p-nitrophénate, incapable d'association chélatée avec un cation.

Dans une deuxième partie, nous avons étudié l'alcoylation par l'iodure, le bromure et le tosylate d'éthyle des énolates alcalins et de tétrabutylammonium de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme.

En nous adressant à un solvant aprotique à faible pouvoir dissociant, nous espérions avoir la paire d'ions comme seule espèce nucléophile - ce qui n'est le cas ni en milieu protonique, ni en milieu aprotique dipolaire.

Notre but était d'étudier sa réactivité en fonction de deux facteurs :

- le cation associé à l'énolate
- le réactif alcoylant

et de voir dans quelle mesure ces deux facteurs pouvaient interagir.

La situation s'est révélée en fait un peu plus complexe ; dans certains cas, le pourcentage d'énolate dissocié était en effet suffisamment important - sans doute en raison des propriétés complexantes du monoglyme vis-à-vis des cations (7,65,66,67,68) - pour que celui-ci participe également la réaction.

# C H A P I T R E I

## ALCOYLATION D'IONS ENOLATES EN MILIEU PROTONIQUE (METHANOL)

### INTRODUCTION

Nous avons vu précédemment que la solvatation par liaison hydrogène et l'association avec un cation diminue la nucléophilie d'un anion ; s'il s'agit d'un anion ambident, la réactivité relative du site le plus électronégatif est abaissée dans les deux cas et la réaction s'oriente vers le centre le moins électronégatif ; ainsi on observe, pour les ions énolates, en même temps que décroît la réactivité globale, une diminution de la proportion de O-alcoylation lorsqu'on passe d'un solvant aprotique dipolaire (énolate quasiment "nu") à un solvant protonique (solvatation par liaison hydrogène) ou aprotique peu polaire (tendance à la formation de paires d'ions).

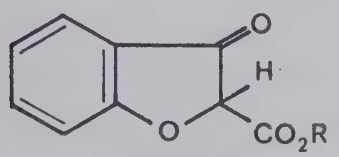
Nous avons également souligné, qu'en milieu protonique, l'association en paire d'ions devait se faire au détriment de la solvatation par liaison hydrogène ; l'anion engagé dans une liaison électrostatique avec le cation n'est plus aussi disponible vis-à-vis des molécules de solvant qu'à l'état dissocié. Dans un tel milieu, l'effet de l'association en paire d'ions sur la réactivité d'un anion sera donc la résultante de deux phénomènes antagonistes (désolvatation, formation d'une interaction électrostatique) et pourra être difficile à prévoir. Nous avons entrepris d'étudier l'influence en milieu méthanolique de telles associations sur les réactions d'alcoylation (par l'iodure de méthyle principalement) d'une série d'énolates de sodium de composés $\beta$-dicarbonylés. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'influence de la structure de l'ion ambident sur la réactivité comparée paire d'ions-ion dissocié et dans un deuxième temps à l'influence de sa basicité.

## I A - PREMIERE PARTIE

## INFLUENCE DE LA STRUCTURE DE L'ENOLATE SUR LA REACTIVITE COMPAREE DE LA FORME DISSOCIEE ET DE LA FORME ASSOCIEE AU CATION

### I A-1 - Choix des nucléophiles

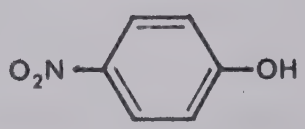
Nous avons étudié l'alcoylation par l'iodure de méthyle (MeI) des sels de sodium de la carbométhoxy-2 coumaranone-3 ($\beta$-hydroxycoumarilate de méthyle, HCMe 20-a) et du p-nitrophénol 21 (dont l'anion ne peut donner de paire d'ions chélatée),




20

a: R = $CH_3$

b: R = $C_2H_5$



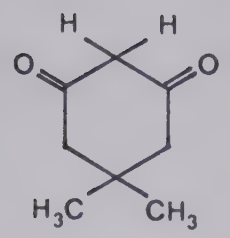

21

et l'alcoylation par le tosylate de méthyle (TsOMe) du sel de sodium de l'acétylacétate de méthyle 22.

$$CH_3 - CO - CH_2 - CO_2CH_3$$

22

Ce travail a été réalisé parallèlement à celui de Melle M.F. MOLLET sur l'alcoylation par MeI de l'énolate de sodium de la dimédone (69,70) 23.



23

La dimédone est le type de β-dicétones dont l'énolate en W, rigide, est incapable d'association énergétique avec un cation (page 4 et suivantes).

Cet énolate donne à la fois de la O-alcoylation et de la C-alcoylation avec les halogénures d'alcoyle en solvant protonique (21,69 à 72).

20 a, par contre, est un exemple de composé β-dicarbonylé, capable de chélation, donnant un énalote associé en U. Notre choix s'est porté sur ce β-céto-ester parce que, dans les conditions choisies (MeOH, MeI), il possède la propriété, rare pour un énolate en U, de donner un pourcentage appréciable de O-alcoylation (32,59,73,74,69,70).

L'ion p-nitrophénate est un nucléophile incapable d'association chélatée avec un cation ; dans les conditions choisies, il conduit exclusivement au p-nitroanisole.

Le HCMe 20 a ($pK_{H_2O}$ 6,3), la dimédone ($pK_{H_2O}$ 5,2) et le p-nitrophénol ($pK_{H_2O}$ 7,15) sont tous trois des composés acides et s'ionisent complètement en présence d'un équivalent de méthylate de sodium dans le méthanol ; d'autre part, le fait que les trois nucléophiles soient de basicité comparable est important puisque les forces d'interaction hydrogène sont sensibles à la basicité de l'accepteur.

FORSBIAD a étudié dans des conditions très proches des nôtres l'alcoylation du HCEt 20 b (59) ; ses résultats sur la compétition C/O alcoylations sont difficilement compatibles avec ce que nous avons pu observer avec 20 a (voir page 39). Aussi, il nous a paru nécessaire d'approfondir cette question sur l'orientation de l'alcoylation en étudiant la réaction de l'énolate de sodium de 22 avec TsOMe. Cet énolate est plus basique que les précédents, mais la rapidité de la solvolyse de TsOMe dans le méthanol impose l'emploi d'anions suffisamment réactifs.

Carbalcoxy-2 coumaranones-3: 20

Comparées aux composés β -dicarbonylés de structure proche, les carbalcoxy-2 coumaranones-3 présentent un équilibre tautomère nettement plus déplacé vers la forme énolique. Ainsi, à l'équilibre, les proportions de forme énolique sont à peu près égales dans 20 b (schéma 5) (74).

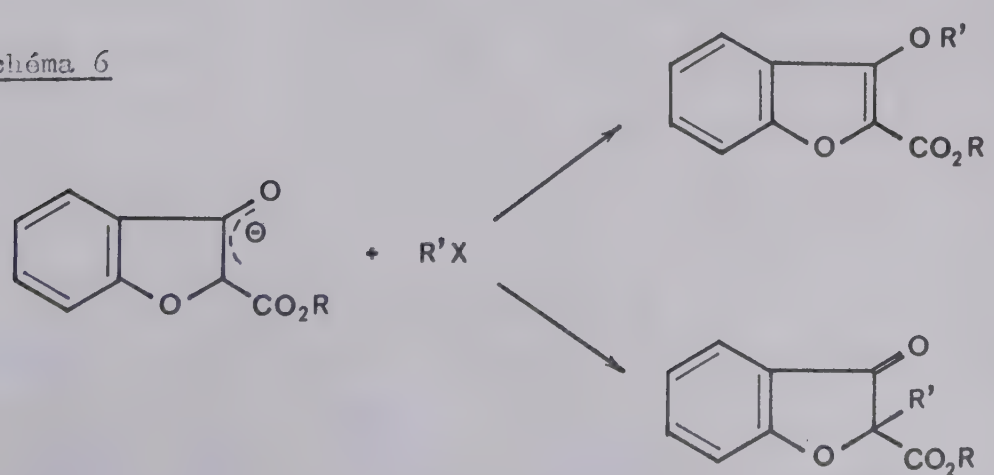
Schéma 5

En revanche, la proportion de forme énolique est très faible (quelques pour cent) dans la carbéthoxycyclopentanone 6, R = OEt (75) ou l'α-éthylacétylacétate 7 (76).

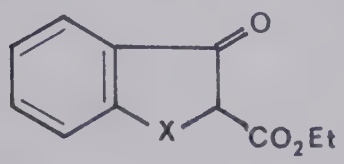
La stabilité de la forme énolique des carbalcoxycoumaranones s'explique par sa structure furanique et la stabilisation par résonance qui en résulte (74).

La facilité avec laquelle les énolates correspondants donnent la O-alcoylation a une origine identique ; on doit en effet s'attendre à une perte du caractère aromatique de l'énolate beaucoup plus importante en passant de l'état fondamental à l'état de transition conduisant au produit C-alcoylé qu'en passant de l'état fondamental à l'état de transition conduisant au produit O-alcoylé puisque ce dernier conserve une structure furanique qui n'existe plus dans le produit C-alcoylé (schéma 6).

Schéma 6



D'autres $\beta$ -céto-esters du type :




avec X = S, NH (hétéroatomes) présentent un comportement similaire. Par contre, si X = $CH_2$, la stabilisation par résonance n'est plus possible et seule la C-alcoylation se produit (32,77).

I A-2 - Méthode d'étude

I A-2-1 - Principe de la méthode. Effets de sel

Nous avons fait varier les proportions relatives de nucléophiles sous forme dissociée et associée au cation soit en augmentant la concentration globale en énolate, soit plus généralement par addition au mélange réactionnel d'un sel chimiquement inerte INa ou $ClO_4$ Na (effet de cation commun).

Dans l'hypothèse d'ACREE, si $\alpha$ représente le coefficient de dissociation du nucléophile

$$\alpha = \frac{C_{E^\ominus}}{C_{E^\ominus} + C_{E^\ominus M^\oplus}}$$

la constante de nucléophilie globale $k_T$ est reliée aux constantes de nucléophilie propre $k_i$ et $k_p$ de l'ion dissocié $E^\ominus$ et de la paire d'ions $E^\ominus M^\oplus$ par la relation :

$$k_T = \alpha k_i + (1-\alpha) k_p$$

D'autre part, la dissociation de $E^\ominus M^\oplus$ obéit à la loi d'action de masse :

$$K_{diss} = \frac{C_{E^\ominus} C_{M^\oplus}}{C_{E^\ominus M^\oplus}} \quad \frac{\gamma_{E^\ominus} \gamma_{M^\oplus}}{\gamma_{E^\ominus M^\oplus}} \qquad \gamma \text{ coefficient d'activité}$$

De l'expression de $\alpha$ et de $K_{diss}$, on tire la relation :

$$\frac{C_{E^\ominus}}{C_{E^\ominus M^\oplus}} = \frac{\alpha}{1-\alpha} = \frac{K_{diss}}{C_{M^\oplus}} \quad \frac{\gamma_{E^\ominus M^\oplus}}{\gamma_{E^\ominus}\gamma_{M^\oplus}} \qquad (1)$$

Dans le cas où le cation $M^\oplus$ ne peut provenir que de l'énolate, c'est-à-dire lorsque $C_{M^\oplus} = C_{E^\ominus}$ la relation (2) est vérifiée :

$$\frac{K_{diss}}{C_{E^\ominus T}} = \frac{\alpha^2}{1-\alpha} \quad \frac{\gamma_{E^\ominus M^\oplus}}{\gamma_{E^\ominus}\gamma_{M^\oplus}} \qquad (2)$$

$C_{E^\ominus T}$ désignant la concentration totale en énolate : $C_{E^\ominus T} = C_{E^\ominus} + C_{E^\ominus M^\oplus}$

Par augmentation de la concentration globale en énolate (formule(2) ), ou bien par augmentation de la concentration en $M^\oplus$ - obtenue en ajoutant un sel chimiquement inerte $A^\ominus M^\oplus$ à fort coefficient de dissociation - (formule(1) ) on provoque donc une diminution de $\alpha$ ; la contribution de $k_p$ à la valeur de la constante expérimentale $k_T$ s'en trouve accrue (équation d'ACREE).

Une telle méthode ne permet donc pas d'atteindre les constantes $k_i$ et $k_p$, mais seulement de les comparer ; par exemple, si l'addition de perchlorate de sodium entraîne une augmentation de la vitesse globale de la réaction en même temps qu'une diminution du rapport C/O, nous pouvons conclure que :

$$(k_T)_p > (k_T)_i \quad \text{et} \quad \left(\frac{k_C}{k_O}\right)_p < \left(\frac{k_C}{k_O}\right)_i$$

Cette démarche néglige les autres effets de sel possibles et notamment l'effet de la variation de la force ionique (effet de sel primaire) et du changement des propriétés solvatantes du milieu (effet de sel spécifique) sur les réactivités propres de la paire d'ions et de l'ion dissocié.

Pour la réaction d'échange entre iodure de méthyle et divers iodures alcalins dans le méthanol, P. BERONIUS et L. PATAKI (57) ont récemment montré que les constantes de nucléophilie $k_i$ des espèces dissociées étaient peu sensibles aux variations de force ionique. Ce résultat est en accord avec

la théorie puisque la charge des réactifs est égale à la charge de l'état de transition (cf par ex.(78) : sections 7-2 et 7-3)

B. TCHOUBAR et Coll. (79 à 83) ont mis en évidence dans le méthanol des effets de sels sur le cours de réactions dont l'étape lente est précédée d'un prééquilibre acido-basique rapide du type :

$$AH + MeO^{\ominus} \underset{}{\overset{K_{eq}}{\rightleftharpoons}} A^{\ominus} + MeOH$$

et l'ont interprété principalement par une modification des propriétés solvatantes du milieu due à l'association des sels avec le solvant et qui a pour effet de déplacer l'équilibre ci-dessus. Nous reviendrons plus en détail sur cette question dans le chapitre suivant ; signalons seulement qu'un tel prééquilibre n'est pas à considérer dans le cas des composés β-dicarbonylés étudiés ici qui sont suffisamment acides.* D'autre part, ces changements de propriétés du solvant interviennent surtout à très forte concentration (1 M et au-delà) en sel ajouté ( 82) ; or, l'équilibre paire d'ions-ions dissociés peut être considéré comme complètement déplacé en faveur de la paire d'ions pour des concentrations relativement faibles en sel ajouté.** (moins de 0,5 M ; cf paragraphe suivant).

I A-2-2 - Etat de dissociation des nucléophiles aux concentrations utilisées

Nous nous proposons, dans ce paragraphe, de parvenir à une estimation de l'état de dissociation des nucléophiles dans les conditions où nous les avons étudiés. Cette estimation ne sera que très approximative étant donné, notamment, l'ignorance des valeurs des coefficients d'activité des espèces dissociées ; notre but est surtout de montrer qu'en l'absence de sel les divers nucléophiles existent, pour une bonne part, sous forme dissociée et que le déplacement vers la forme associée est pratiquement achevé pour des concentrations modérées en sel de sodium ajouté.

En faisant l'approximation $\gamma_{E^{\ominus}M^{\oplus}} = 1$ et $\gamma_{M^{\oplus}} = \gamma_{E^{\ominus}} = \gamma_{\pm}$, $\gamma_{\pm}$ étant le coefficient d'activité d'une espèce chargée selon DEBYE et HÜCKEL, l'égalité (2) devient :

---

* mis à part $CH_3$-CO-$CH_2$-$CO_2$Me mais seule la compétition C/O alcoylations a été étudiée sur ce composé.

** à l'exception du p-nitrophénate

$$K_{diss} = \frac{\alpha^2}{1-\alpha} \; C_{E^{\ominus}_T} \; (\gamma_{\pm})^2 \qquad (3)$$

d'où l'on tire l'expression suivante* de $\alpha$ en fonction de $C_{E^{\ominus}_T}$ :

$$\alpha = \frac{-K_{diss} + \sqrt{K^2_{diss} + 4\, K_{diss}\, (\gamma_{\pm})^2\, C_{E^{\ominus}_T}}}{2\, (\gamma_{\pm})^2\, C_{E^{\ominus}_T}} \qquad (4)$$

LUEHRS et Coll. (48) ont mesuré le pK de dissociation de plusieurs sels alcalins de $\beta$-dicétones dans le méthanol, en particulier celui du sel de sodium de la dimédone à 25°C : $pK_{diss} = 1,5$. En reportant la valeur correspondante de $K_{diss}$ dans l'équation (3), on obtient, en supposant le coefficient d'activité $\gamma_{\pm}$ égal à 1, la valeur 0,42 pour $\alpha$, la concentration totale en énolate étant de 0,1 M. En fait, $\gamma^2_{\pm}$ étant certainement plus petit que 1 (cf par exemple référence 78 section 7-2) la valeur réelle de $\alpha$ est sans doute nettement supérieure.

D'autre part, si l'on se base sur les mesures conductimétriques de FORSBLAD (effectuées sur le HCEt $\underline{\underline{20}}$ b) (85), on peut estimer à 0,5 la valeur du coefficient de dissociation pour le HCMe $\underline{\underline{20}}$ a, à la concentration 0,06 M choisie pour l'étude cinétique.

Effets de sel

L'effet de l'augmentation de la concentration en ion $Na^{\oplus}$ sur le coefficient de dissociation des nucléophiles est donné par la relation (5)

$$\frac{\alpha}{1-\alpha} = \frac{K_{diss}}{C_{Na^{\oplus}}} \qquad (5)$$

tirée de (1) par l'approximation $\gamma_{\pm} = 1$

La valeur de $C_{Na^{\oplus}}$ est calculée à partir de la concentration globale en iodure de sodium ajouté et sa constante de dissociation dans le méthanol : $K_{diss} = 0,45$ M. L'effet de la présence de l'énolate sur la dissociation de

---

* Ce calcul est exposé par exemple dans l'article de W.M. WEAWER et J.D. HUTCHISON (84)

l'iodure est négligé, ce qui se justifie par la différence considérable entre leurs constantes de dissociation et par le fait que la concentration en INa ajouté est nettement supérieure à la concentration en énolate. L'ensemble des résultats est regroupé dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU 1

| concentration globale en INa | $\alpha_{INa}$ | $\alpha_{dimédone}$ | $\alpha_{carbométhoxy-coumaranone}$ |
|---|---|---|---|
| 0 | | $\geqslant 0,42$ | $\sim 0,5$ |
| 0,5 M | 0,6 | $\sim 0,09$ | $\sim 0,09$ |
| 1,0 M | 0,48 | $\sim 0,006$ | $\sim 0,06$ |

I A-2-3 - Conditions de l'étude cinétique

Les mesures cinétiques sont effectuées sur des mélanges réactionnels préparés en ajoutant dans l'ordre le composé à alcoyler sous forme acide, la base sous forme de méthylate de sodium, le sel inerte s'il a lieu et l'agent alcoylant. Dans tous les cas, on utilise un excès de composé $\beta$-dicarbonylé ou phénolique par rapport à la base mise en jeu afin d'assurer le complet déplacement de l'équilibre acido-basique en faveur du nucléophile $Nu^{\ominus}$.

$$NuH + MeO^{\ominus} \rightleftharpoons MeOH + Nu^{\ominus}$$

Cet excès permet également, dans le cas de $CH_3COCH_2CO_2CH_3$ d'éviter la formation de produits de dialcoylation (voir appendice page 171).

La vitesse globale des réactions est suivie par dosage alcalimétrique de l'énolate (ou phénate) non consommé.

La détermination des rapports C/O alcoylations est faite par analyse CPG des mélanges réactionnels en fin de réaction.

I A-3 - Résultats expérimentaux

I A-3-1 - Equations cinétiques

Les réactions d'alcoylation du HCMe et de l'acétylacétate de méthyle sont des réactions du second ordre dont l'équation cinétique est :

$$v = k_T \, C_{CH_3I} C_{E^\ominus} = (k_C + k_O) \, C_{CH_3I} C_{E^\ominus} \quad \text{avec} \quad \frac{k_C}{k_O} = \text{cste (cf page 16)}$$

Sur le plan expérimental, FORSBLAD a déjà montré dans le cas du HCEt que le second ordre était effectivement suivi et que le rapport C/O restait le même durant toute la réaction (contrôle cinétique). Nous avons, de notre côté, vérifié que les produits de C- et O-méthylation de l'acétylacétate de méthyle ne se décomposaient pas dans les conditions de l'étude cinétique et que les rapports C/O mesurés en CPG correspondaient donc bien au rapport $k_C/k_O$.

L'ion p-nitrophénate est trop peu nucléophile pour que l'on puisse négliger la réaction concurrente de méthanolyse de l'iodure de méthyle. Dans cette réaction, le phénate dont on suit la disparition par alcalimétrie joue le rôle de base neutralisant l'acidité formée (schéma 7).

$$CH_3OH + {}^{\cdot}CH_3I \underset{}{\overset{k_{solv}}{\rightleftharpoons}} CH_3\text{-}O\text{-}CH_3 + I^\ominus + H^+$$

schéma 7

L'équation de vitesse s'écrit alors, $ArO^\ominus$ désignant le p-nitrophénate :

$$v = k_{exp} \, C_{ArO^\ominus} C_{CH_3I} = k_{solv} \, C_{CH_3I} + k_O \, C_{CH_3I} \, C_{ArO^\ominus}$$

et la constante $k_O$ d'alcoylation proprement dite est liée à la constante

$k_{solv}$ de solvolyse et la constante $k_{exp}$ expérimentale par la relation :

$$k_{exp} = k_0 + \frac{k_{solv}}{C_{ArO^{\ominus}}} \qquad (6)$$

Les données de PARKER (86) permettent d'évaluer $k_{solv}$ à 50°C à $0,6\ 10^{-6} s^{-1}$ soit $3,6\ 10^{-5}\ mn^{-1}$ (en l'absence de sel) ; nous avons fait une approximation de $k_0$ en nous basant sur cette valeur.

I A-3-2 - Effets de sel et de concentration en énolate

A nos propres résultats (Tableaux 2,3,4 ; Figures 1,2,3,4, 5a,5b), nous avons joint à des fins de comparaisons (fig. 6 et 7) les variations du rapport $k_C/k_0$ et des constantes $k_C$ et $k_0$ en fonction du sel ajouté pour l'énolate de sodium de la dimédone. Ces figures ont été réalisées à partir des résultats de Melle M.F. MOLLET (69,70).

On peut faire les constatations suivantes :

- l'augmentation de la concentration globale en énolate ou en sel inerte ajouté entraîne dans tous les cas étudiés une augmentation du rapport $k_C/k_0$ (effet de sel positif).

- pour la réaction de C-alcoylation, l'effet de sel est positif ($k_C$ croît avec la concentration en sel ajouté) pour la dimédone, négatif pour le HCMe.

- sur la réaction de O-alcoylation, l'effet de sel est négatif pour le HCMe et le p-nitrophénol, à peu près indifférent pour la dimédone.

- à très fortes concentrations en INa, les valeurs obtenues pour le HCMe semblent anormales (voir graphiques des fig. 1 et 2). Il est possible qu'il y ait une halolyse partielle de la fonction éther d'énol à de telles concentrations en iodure.

TABLEAU 2

Alcoylation de l'ónolate de sodium du HCMe 20 a (0,06 M) par IMe (0,18 M) dans MeOH à 50°C. Effets de sel (INa, $ClO_4Na$) sur les valeurs des constantes $k_T$, $k_C$ et $k_O$ et sur le rapport $k_C/k_O$.

| | $C_{sel}$(M) | $k_C/k_O$ | $10^3$ $k_T$(1/mol mn) | $10^3$ $k_C$(1/mol mn) | $10^3$ $k_O$(1/mol mn) |
|---|---|---|---|---|---|
| INa | 0 | 5 | 19,8 | 16,5 | 3,3 |
| | 0,1 | | 19,4 | | |
| | 0,3 | 7 | | | |
| | 0,75 | 7,7 | 18,0 | 15,9 | 2,1 |
| | 1,0 | 7,9 | 15,5 | 13,7 | 1,8 |
| | 1,5 | 8,2 | 15,2 | 13,5 | 1,7 |
| | 2,0 | 11,0 | 12,3 | 11,2 | 1,1 |
| | 2,5 | 11,6 | 11,7 | 10,8 | 0,9 |
| | 0 | 5 | 19,8 | 16,5 | 3,3 |
| | 0,3 | 6,2 | 17 | 14,6 | 2,4 |
| | 0,25 | 7,4 | 16 | 14,1 | 1,9 |
| $ClO_4Na$ | 1,0 | 8,2 | 15,7 | 14,0 | 1,7 |
| | 1,5 | 8,5 | 15,4 | 13,8 | 1,6 |
| | 2,0 | | 15,2 | | |
| | 2,5 | 9,5 | 14,0 | 12,7 | 1,3 |

TABLEAU 3

Alcoylation du p-nitrophénate de sodium par IMe (0,36 M) dans MeOH à 50°C. Variations des constantes $k_{exp}$ et $k_0$ avec la concentration (initiale) en p-nitrophénate et la concentration en INa ajouté.

| $C_{p\text{-nitrophénate}}$ (M) | $C_{NaI}$ (M) | $10^3\ k_{exp}$ (l/mol.mn) | $10^3\ k_0^{*}$ (l/mol.mn) |
|---|---|---|---|
| 0,06 | 0 | 3,22 | 2,64 |
| 0,10 | 0 | 2,92 | 2,56 |
| 0,50 | 0 | 2,64 | 2,57 |
| 0,10 | 0,5 | 2,76 | |
| 0,10 | 2,0 | 2,28 | |

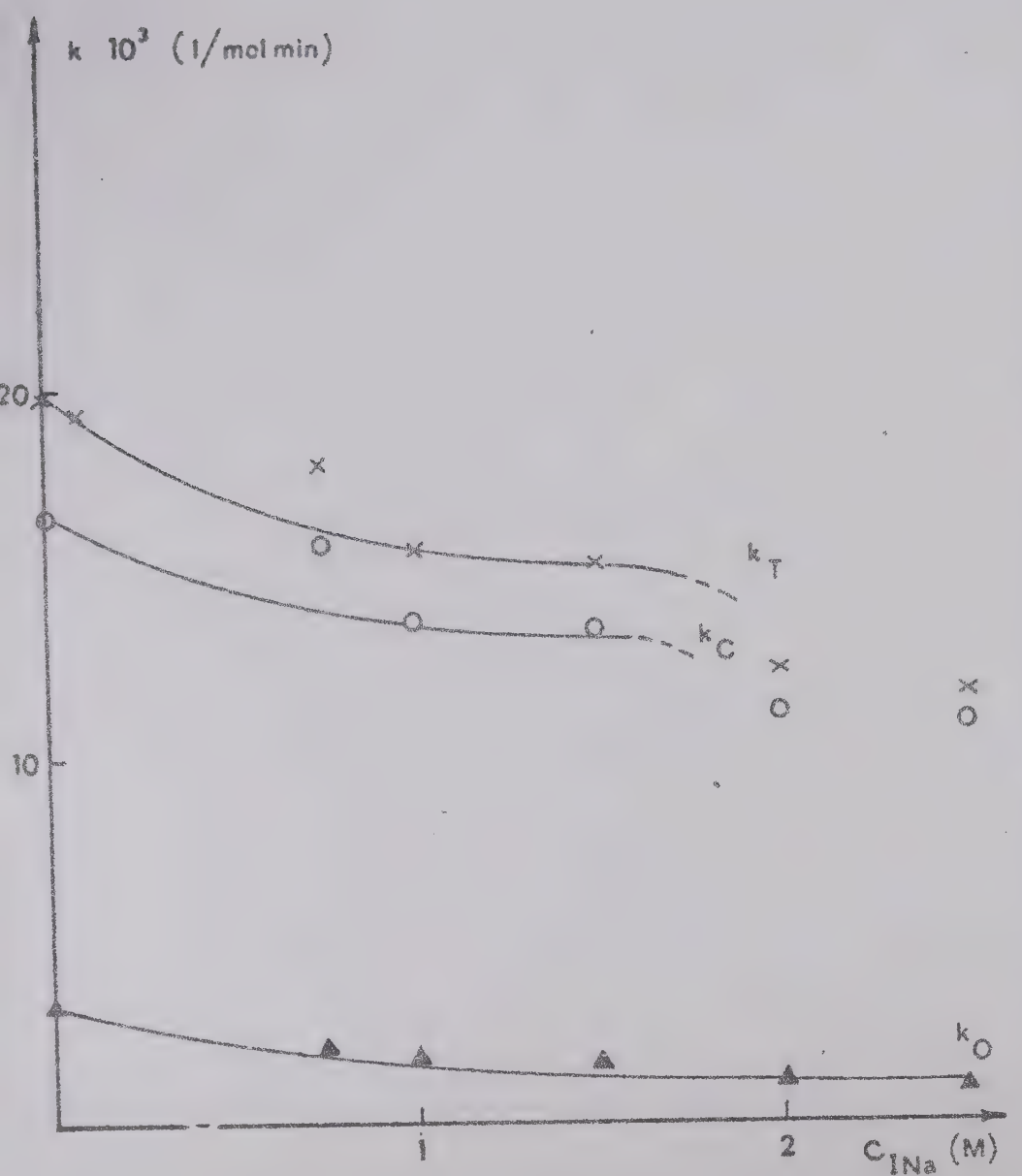
* $k_0 = k_{exp} - k_{solv}/C_{ArO^{\ominus}}$ $\qquad k_{solv} = 3,6\ 10^{-5}\ mn^{-1}$ (voir texte)

TABLEAU 4

Alcoylation de l'énolate de sodium de l'acétylacétate de méthyle par TsOMe dans MeOH à 35°C. Variations du rapport C/O alcoylations en fonction de la concentration (initiale) en énolate et de la concentration en $ClO_4Na$ ajouté.

| Influence de la concentration en énolate | | Influence de la concentration en $ClO_4Na$; $C_{énolate}$ = 0,05 M | |
|---|---|---|---|
| $C_{énolate}$ | $k_C/k_O$ | $C_{ClO_4Na}$ | $k_C/k_O$ |
| 0,05 | 2,96 - 2,97 | 0 | 2,74 |
| 0,2 | 4,0 - 4,16 | 0,25 | 3,50 |
| 0,5 | 5,46 | 0,75 | 4,66 |
| 1,0 | 7,58 - 7,08 | 1,5 | 4,90 |

Fig. 1. Alcoylation de l'énolate de $Na^{\oplus}$ du HCMe ( 0,06 M ) par $CH_3I$ ( 0,18 M ) dans MeOH à 50°C. Effets de sel sur les constantes $k_T$, $k_C$ et $k_O$.



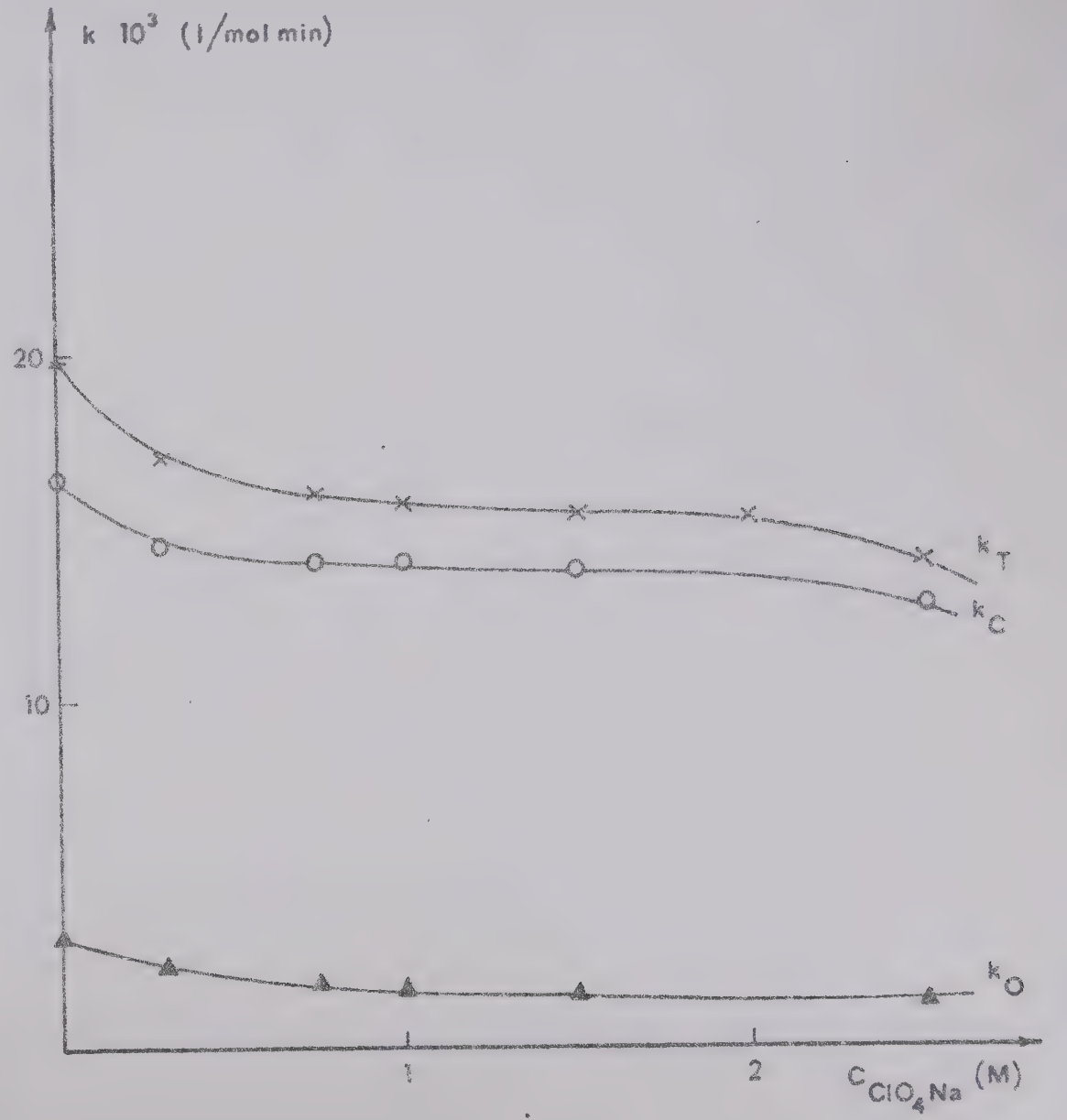
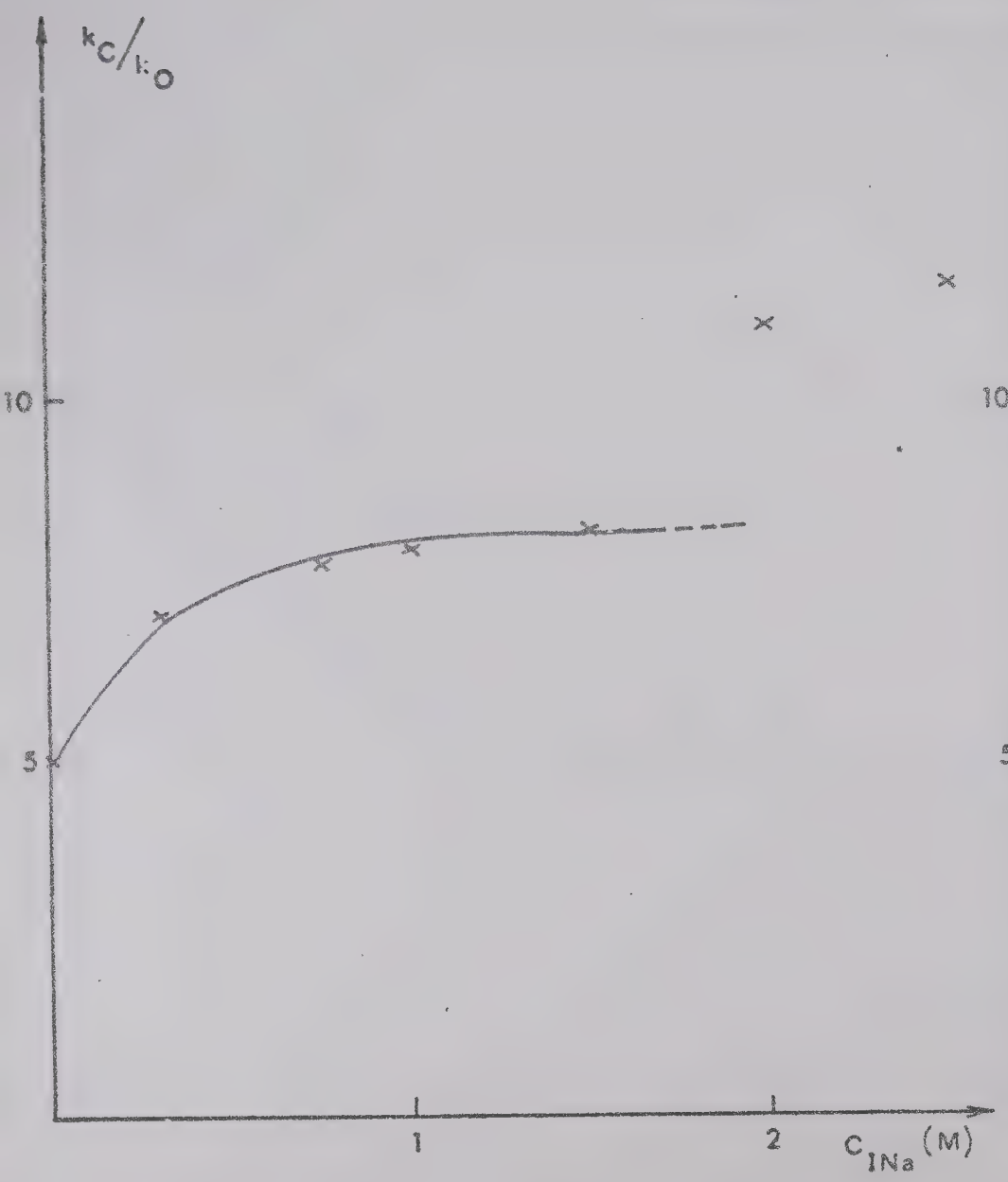



Fig. 2. Alcoylation de l'énolate de $Na^{\oplus}$ du HCMe ( 0,06 M ) par $CH_3I$ ( 0,18 M ) dans MeOH à 50°C. Effets de sel sur le rapport $k_C/k_O$.



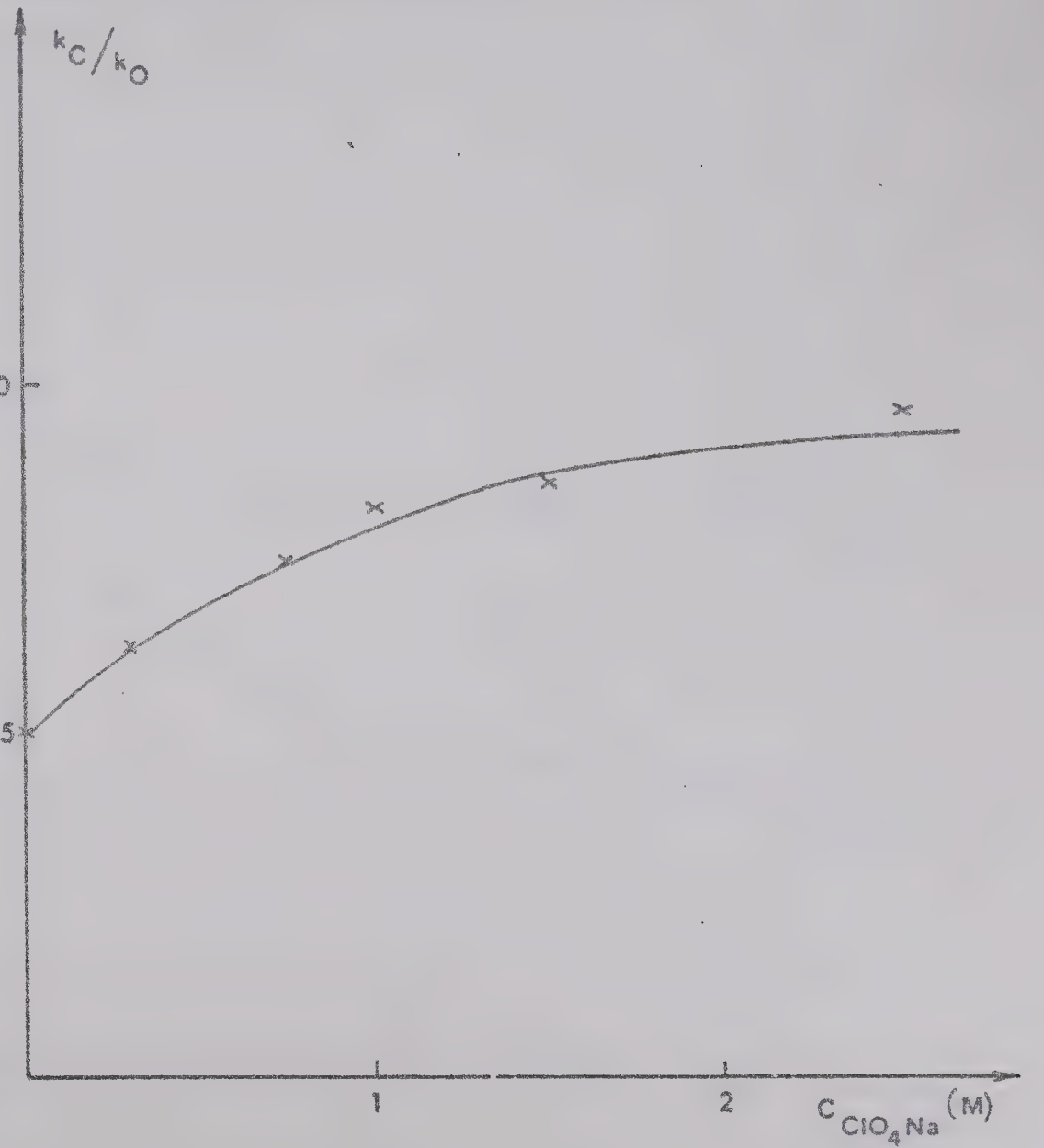
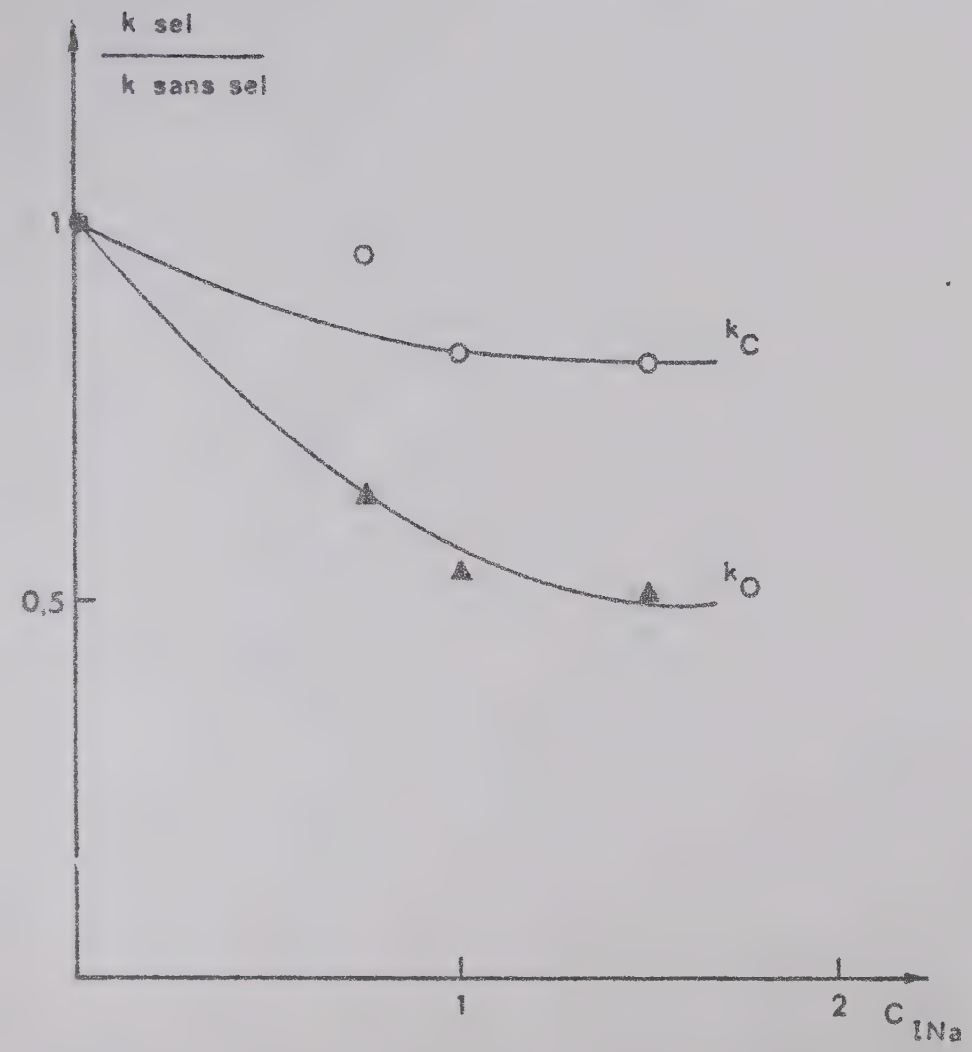



Fig. 3. Alcoylation de l'énolate de $Na^{\oplus}$ du HCMe ( 0,06 M ) par $CH_3I$ ( 0,18 M ) dans MeOH à 50°C. Variations relatives des constantes $k_C$ et $k_O$ en fonction de la concentration en sel ajouté.



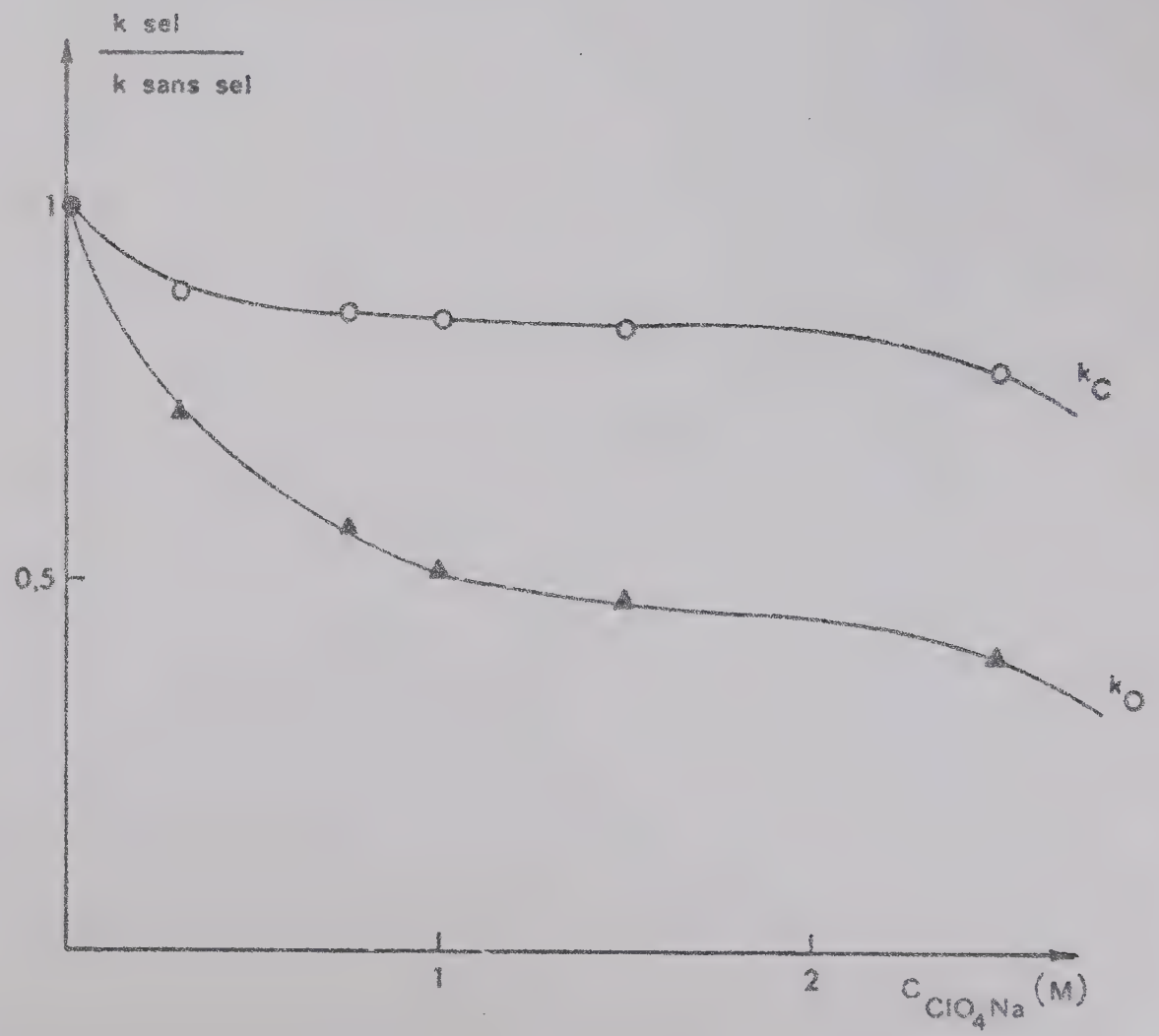



Fig. 4. Alcoylation de $p\text{-}O_2N\text{-}C_5H_4\text{-}O^-$ (0,1 M) par $CH_3I$ (0,36 M) dans MeOH à 50°C. Effet de l'addition de INa sur la valeur de $k_0$.

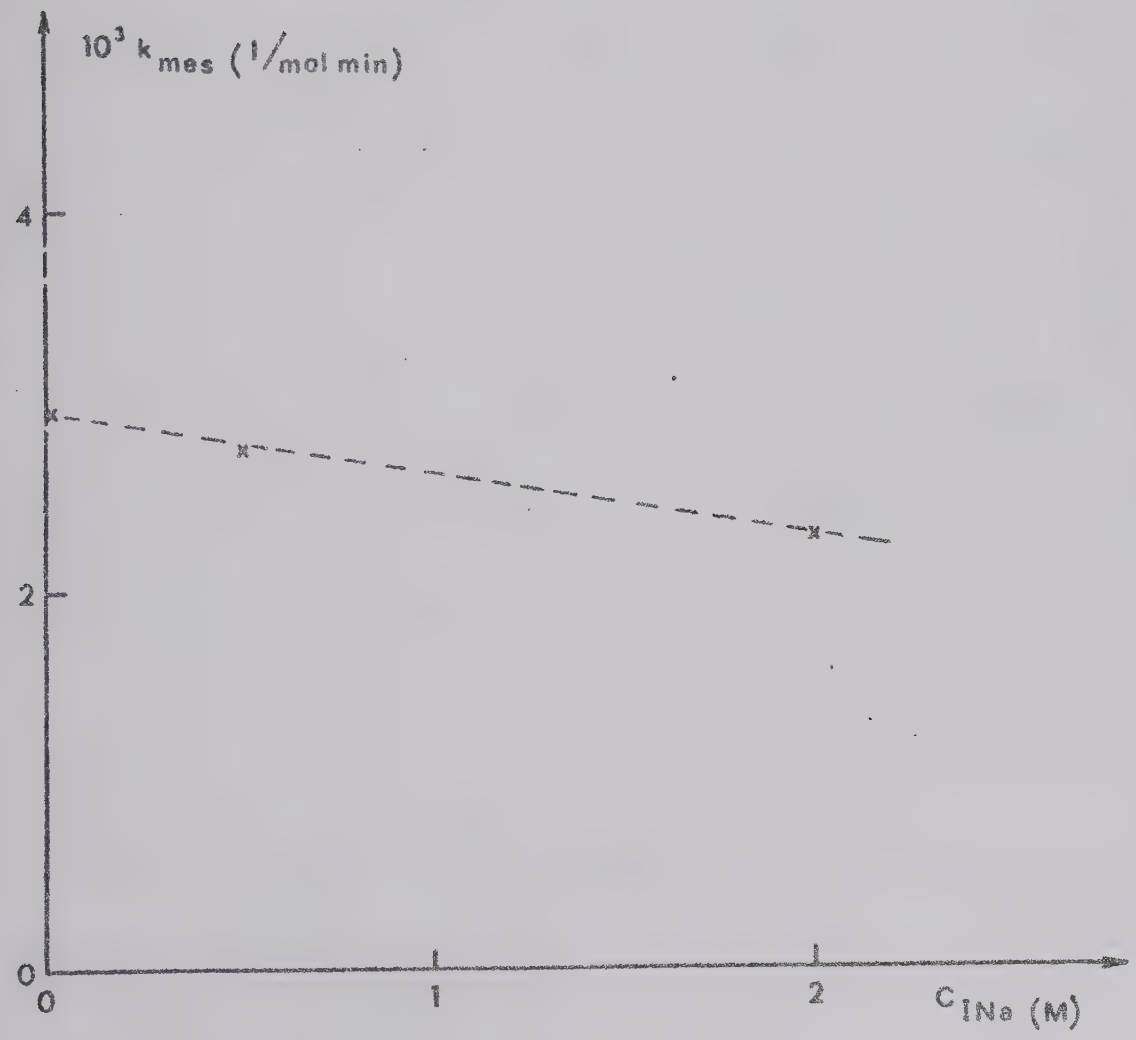


Fig. 5-a. Alcoylation de l'énolate de $Na^+$ de $CH_3-CO-CH_2-CO_2CH_3$ (0,05 M) par $CH_3OTs$ (0,055 M) dans MeOH à 35°C. Effets de sel sur le rapport $k_C/k_O$.

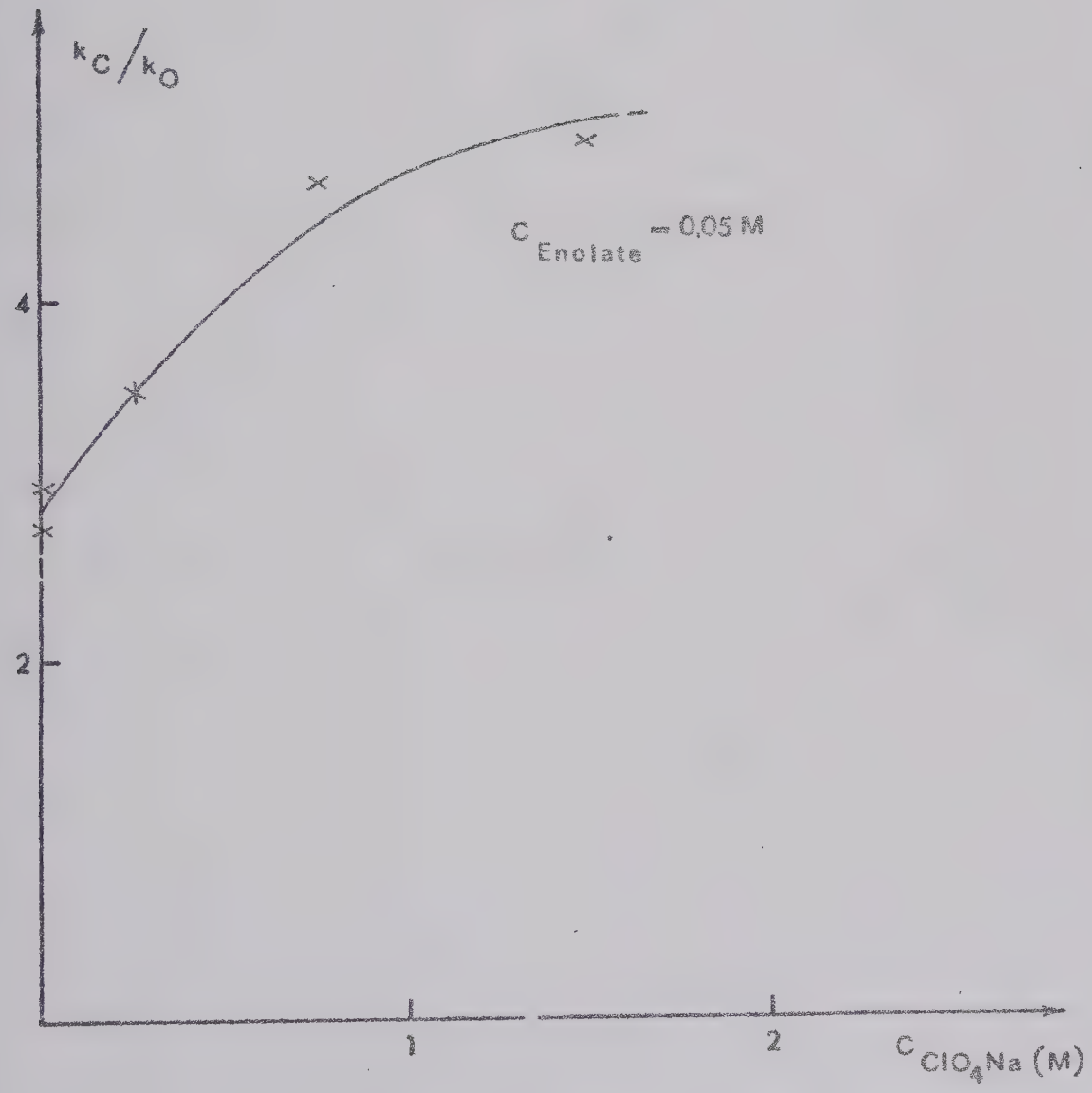


Fig. 5-b. Alcoylation de l'énolate de $Na^{\oplus}$ de $CH_3-CO-CH_2-CO_2CH_3$ par $CH_3OTs$ dans MeOH à 35°C. Variations du rapport $k_C/k_O$ en fonction de la concentration en énolate.

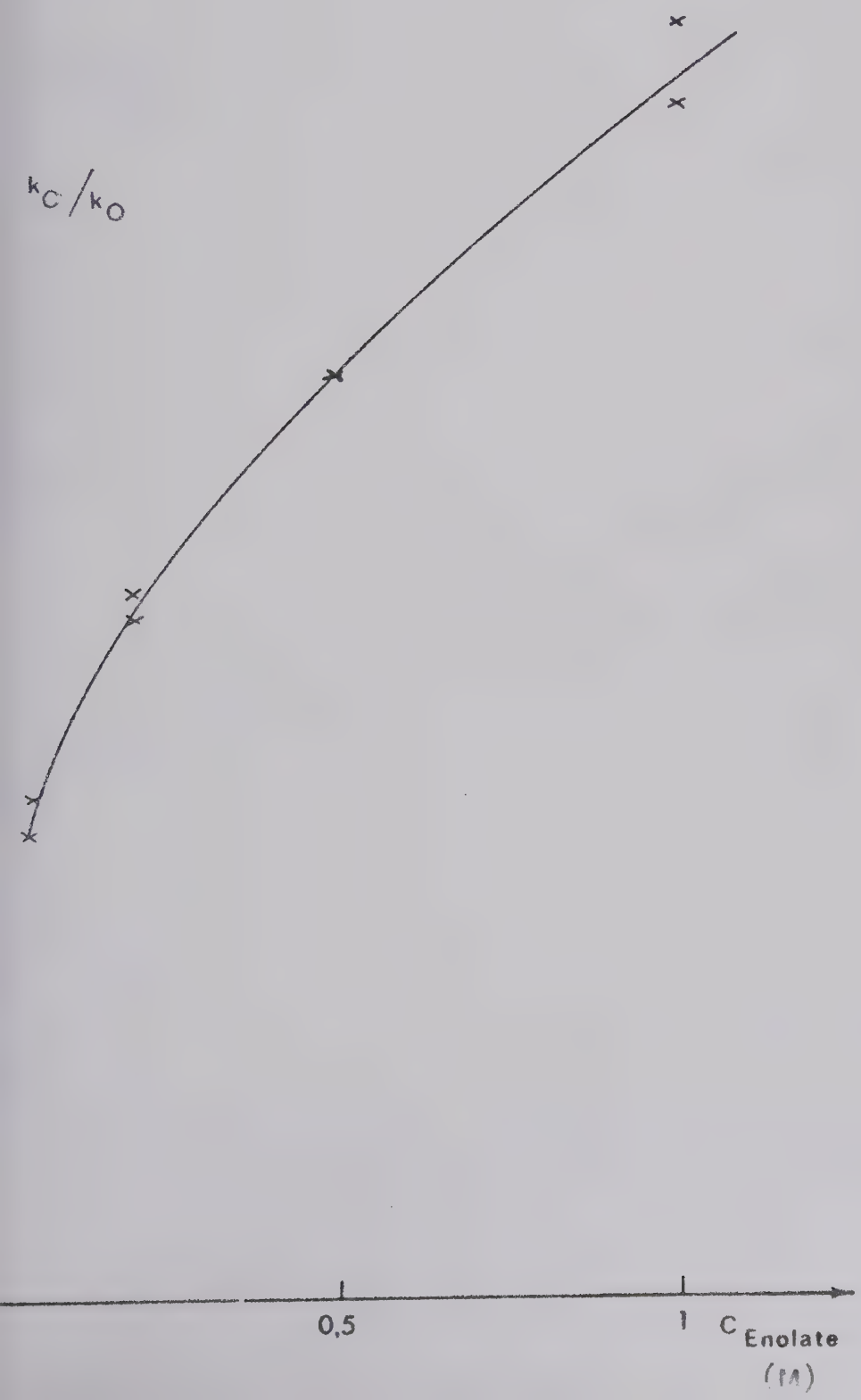


Fig. 6. Alcoylation de l'énolate de $Na^+$ de la dimédone (0,1 M) par $CH_3I$ (0,3 M) dans MeOH à 50°C. Effets de sel sur le rapport $k_C/k_O$.

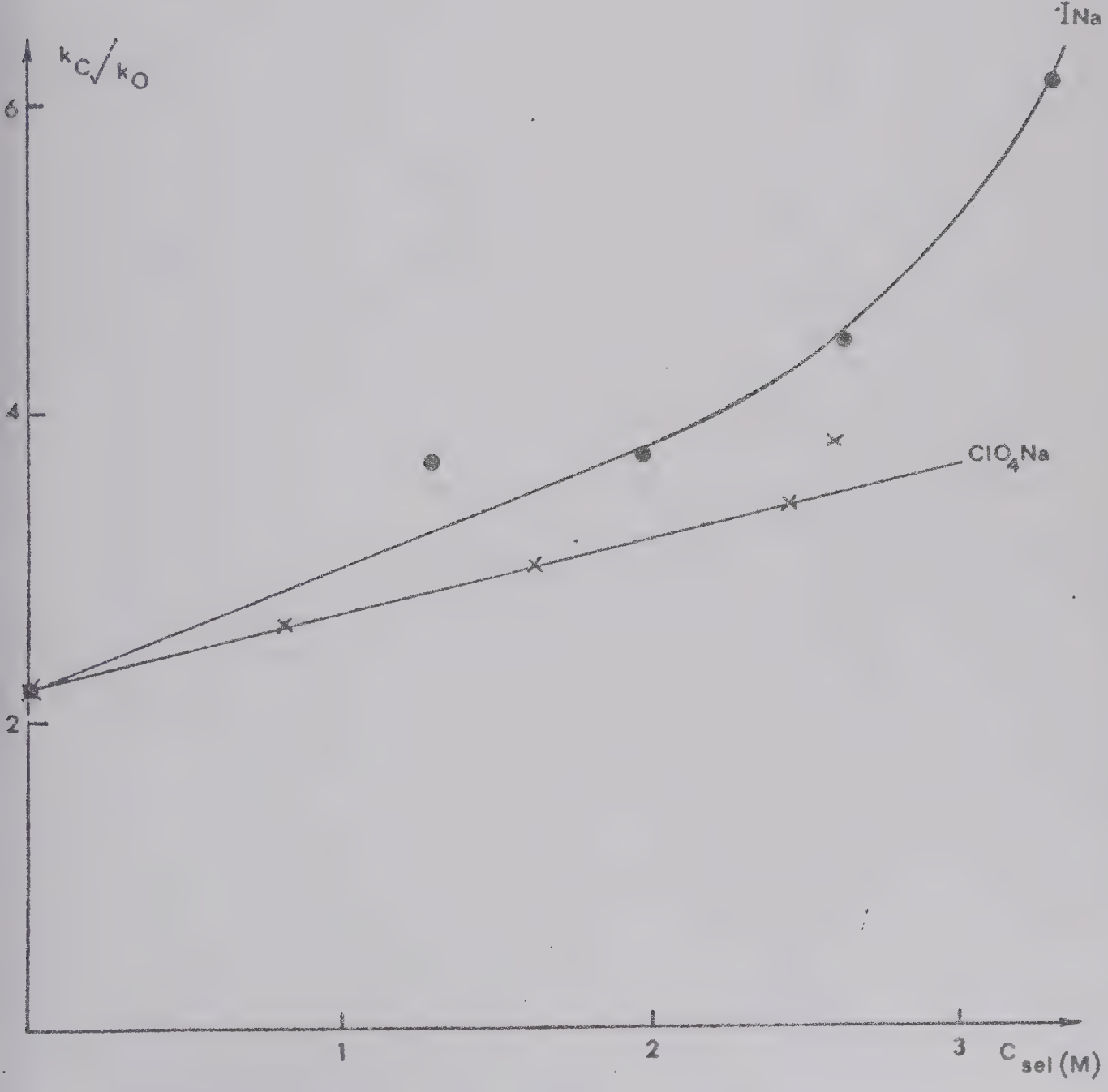
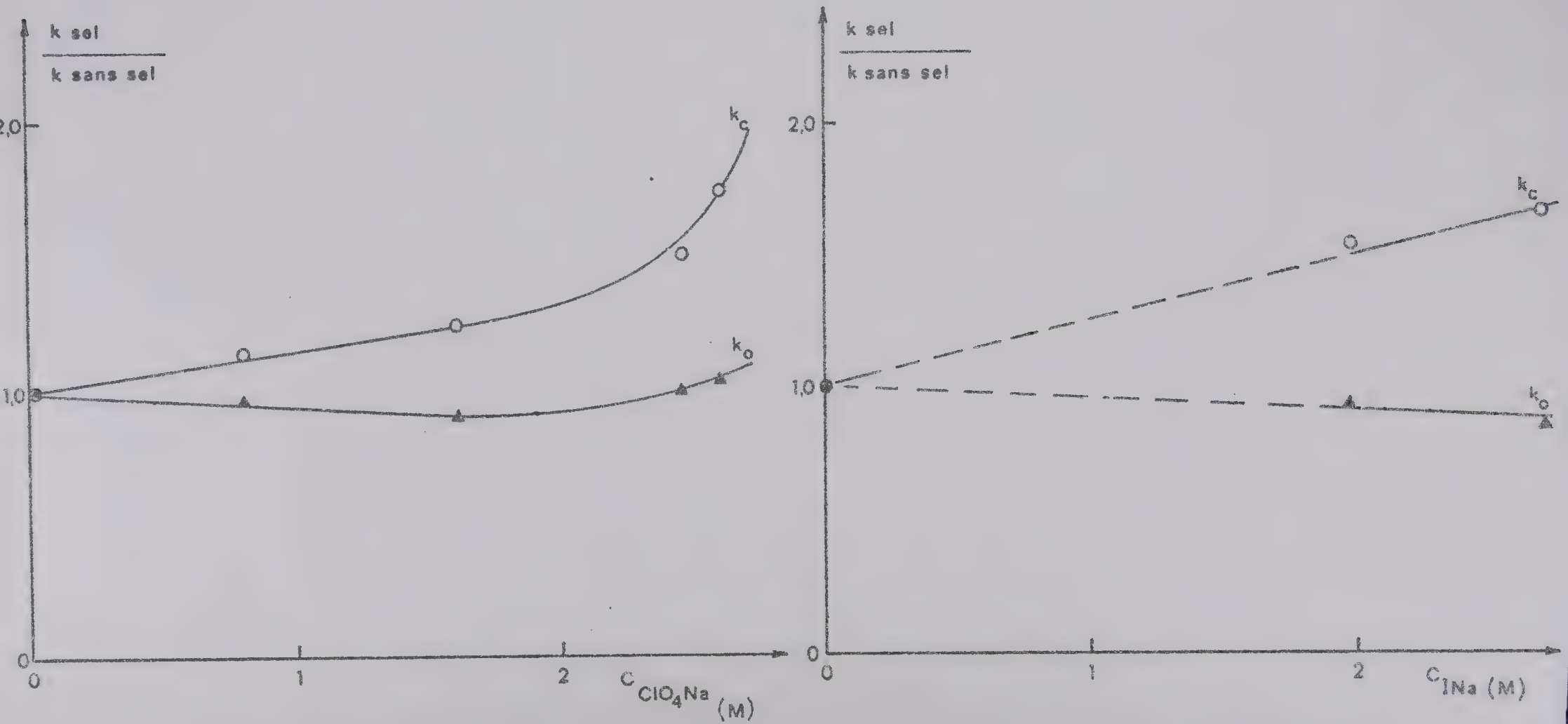


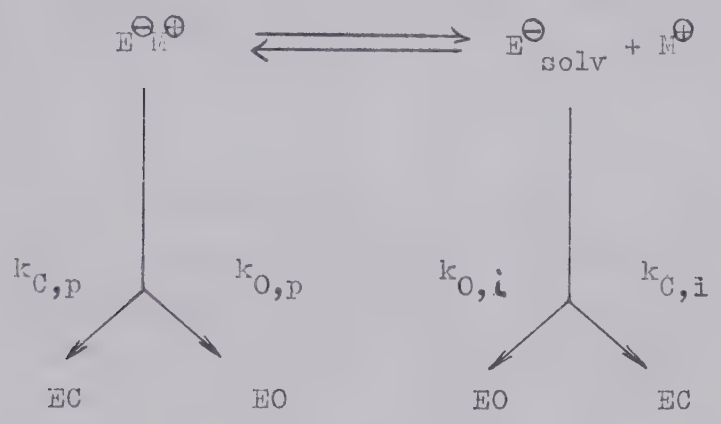
Fig. 7. Alcoylation de l'énolate de $Na^{\oplus}$ de la dimédone ( 0,1 M ) par $CH_3I$ ( 0,1 M ) dans MeOH à 50°C. Variations relatives des constantes $k_C$ et $k_O$ en fonction de la concentration en sel ajouté. ( d'après les résultats de M-F. Mollet ( 69 ) ).



I A-4 - Interprétation

Les résultats ci-dessus peuvent s'interpréter dans le cadre de la théorie d'ACREE.

Dans un solvant protonique et acide comme le méthanol, l'énolate se trouve en équilibre entre une forme associée ($E^{\ominus}M^{\oplus}$) éventuellement solvatée mais dans laquelle l'interaction fondamentale est une interaction anion-cation, et une forme dissociée $E^{\ominus}_{solv} + M^{\oplus}_{solv}$ où l'énote et le cation sont dissociés et solvatés spécifiquement par le méthanol.



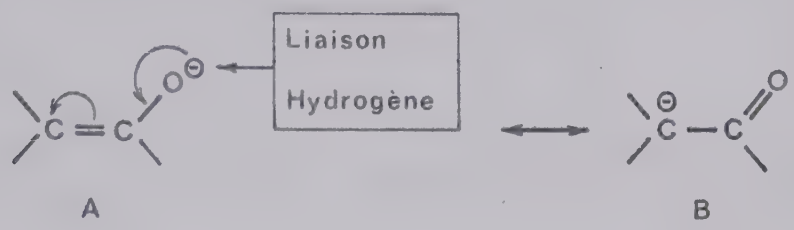

L'addition d'un sel inerte ($ClO_4Na$, INa) ou l'augmentation de la concentration globale en énolate a pour effet de déplacer l'équilibre vers la paire d'ions.

L'effet de sel positif sur tous les rapports $k_C/k_O$ mesurés ici et ci implique l'inégalité $(k_C/k_O)_p > (k_C/k_O)_i$ correspond à ce qui est observé de gaçon générale : diminution de la nucléophilie relative du site le plus électronégatif du système ambident en présence du cation* (3,6,9,87,88) Dans le cas des phénates, KORNBLUM (9) a bien montré que le champ électrostatique créé par le cation gênait particulièrement l'état de transition de la O-alcoylation.

---

* Les valeurs de rapport $k_C/k_O$ obtenues par FORSBLAD qui a étudié l'alcoylation de l'énolate du HCEt $\underline{\underline{2}}\underline{0}$ b dans des conditions identiques aux nôtres sont les suivantes : énolate dissocié : $k_C/k_O = 5,7$ ; paire d'ions sodium : $k_C/k_O = 2,1$. Ces chiffres ne paraissent pas compatibles avec l'effet de sel positif que nous observons pour le HCMe $\underline{\underline{2}}\underline{0}$ a. Le rapport $k_C/k_O$ pour la paire d'ions sodium nous paraît nettement sous-estimé par FORSBLAD, en raison peut-être de la méthode de dosage utilisée beaucoup plus laborieuse que l'analyse CPG. (voir (59)

Les variations de $k_C$ sont explicables de la manière suivante : la solvatation par liaison hydrogène entraîne, au niveau du nucléophile, un appauvrissement en charge négative disponible qui se transmet jusqu'à l'atome de carbone à travers le système délocalisé ; en d'autres termes, si l'on raisonne sur les formes limites de l'anion mésomère, la solvatation par liaison hydrogène diminue la nucléophilie du site carboné en augmentant le poids de la forme A.




A B

Un tel phénomène ne doit pas dépendre de la conformation de l'énolate (en U ou en W) contrairement à l'énergie d'interaction anion-cation. Pour l'énolate de la dimédone, la solvatation par liaison hydrogène de l'anion dissocié compense aisément l'interaction lâche anion-sodium et $k_{C,p} > k_{C,i}$ (effet de sel positif). Pour l'énolate du HCMe, l'interaction chélatée anion-sodium reste la plus energique : $k_{C,p} < k_{C,i}$ (effet de sel négatif) ; toutefois, cet effet est relativement moins important que l'effet de sel, également négatif, sur la O-alcoylation, d'où l'accroissement observé du rapport $k_C/k_O$.

Dans tous les cas, sauf pour la dimédone où $k_{O,i} \sim k_{O,p}$, l'addition de sel ralentit la O-alcoylation. Le comportement inhabituel de la dimédone s'explique encore par sa structure particulière : les deux sites oxygénés susceptibles d'être alcoylés sont suffisamment éloignés pour que le cation $Na^{\oplus}$ ne puisse les masquer simultanément (chélation impossible)*.

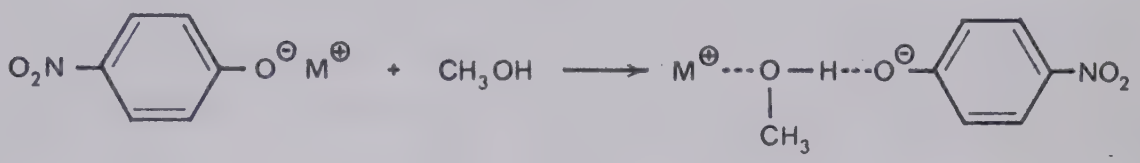
La chélation apparaît donc comme un facteur important de la stabilité des formes associées des énolates en U ; dans un énolate en W (dimédone), la disparition de la chélation peut entraîner en milieu protonique une augmentation de la réactivité de la forme associée qui peut alors devenir plus réactive que la forme dissociée.

---

* Il a été récemment montré (89) que l'alcoylation de l'énolate de thallium de la dimédone par des iodures d'alcoyle (MeI, EtI, nBuI) en milieu non polaire et en phase hétérogène conduit à l'éther d'énol, alors que dans des conditions pratiquement identiques les énolates de thallium de composés β-dicarbonylé linéaires (acétylacétate, acétylacétone...) s'alcoylent sur le carbone (90). Ce changement radical dans l'orientation de la réaction montre bien que les atomes d'oxygène de l'énolate de la dimédone restent très accessibles, même lorsque celui-ci fait partie d'une paire d'ions.

Cas du p-nitrophénate

Le caractère limité de l'effet de sel observé pour le p-nitrophénate de sodium pourrait être la conséquence d'une faible tendance à l'association. D'autre part, et pour cette même raison, on peut très bien envisager pour cet anion des paires d'ions du type séparé par le solvant comme cela a déjà été proposé pour les solutions aqueuses (91) ainsi que pour les solutions méthanoliques ou éthanoliques d'alcoolates (92) et d'halogénures alcalins (93).



Il a déjà été montré que la réactivité des paires d'ions séparés par le solvant est beaucoup plus grande que celle des paires d'ions intimes et peut être voisine de celle des ions dissociés (94,95).

Quoi qu'il en soit, le peu d'effet, au sein du méthanol, de l'addition de sel sur la réactivité $SN_2$ d'anions ne présentant pas de tendance particulière à l'association, semble assez général (96).

## I B - DEUXIEME PARTIE

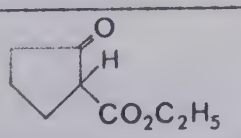
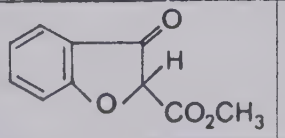
## INFLUENCE DE LA BASICITE DE L'ENOLATE SUR LA REACTIVITE COMPAREE DE LA FORME DISSOCIEE ET DE LA FORME ASSOCIEE AU CATION

### I B-1 - Choix des composés β-dicarbonylés

Nous avons voulu étudier l'influence de l'addition de sels inertes ($INa$, $ClO_4Na$) sur la réactivité dans MeOH vis-à-vis de MeI d'une série d'énolates de sodium de composés β-dicarbonylés de structure aussi voisine que possible mais de basicité très différente à savoir :

- l'acétylacétate de méthyle 24 et le trifluoro-acétylacétate d'éthyle 25
- la benzoylacétone 26 et la thénoyltrifluoro-acétone 27
- l'acétylacétone 28 et la trifluoro-acétylacétone 29
- la carbo-éthoxycyclopentanone 30

TABLEAU 5

| n° | composé β-dicarbonylé | pKa ($H_2O$) | pKa (MeOH) | n° | composé β-dicarbonylé | pKa ($H_2O$) | pKa (MeOH) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 24 | $CH_3COCH_2CO_2CH_3$ | 10,7[a]* approx. | | 25 | $CF_3COCH_2CO_2C_2H_5$ | 7,6[c] approx. | |
| 26 | $CH_3COCH_2CO$– | 9,4[a] | 12,02[b] | 27 | $CF_3COCH_2CO$– | 6,38[d] | 8,59[b] |
| 28 | $CH_3COCH_2COCH_3$ | 9,0[a] | 11,78[b] | 29 | $CF_3COCH_2COCH_3$ | 6,3[d] | |
| 30 |  | 10,5[a] | | 20-a |  | 6,3 | |

* Il s'agit du pK de $CH_3COCH_2CO_2C_2H_5$

(a) ref. (97) (b) ref. (48) (c) mesuré (pour 20-a dans un mélange eau-méthanol 70-30) (d) réf. (98)

Le tableau 5 donne les pK d'acidité dans l'eau et, pour certains, dans le méthanol, des divers composés β-dicarbonylés.

Aux β-dicétones et β-céto-esters peu acides (énolates basiques) 24, 26, 28, 30 s'opposent les β-dicétones et β-céto-esters acides (énolates peu basiques) 25, 27, 29 auxquels il faut joindre le HCMe 20 a, précédemment étudié.

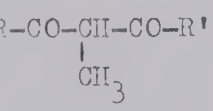
24 à 29 sont tous des composés acycliques qui présenteront donc un énolate associé en U et un énolate dissocié en W. 20 a et 30 sont de structure semi-rigide : énolate associé en U, énolate dissocié en faucille ("sickle-shaped", cf Introduction 2ème paragraphe).

## I B-2 - Alcoylation en milieu méthanolique

### I B-2-1 - Nature des produits d'alcoylation. Rendements

Les réactions d'alcoylation préparative ont été réalisées dans des conditions voisines de l'étude cinétique (voir plus loin) quoique à concentration en réactifs un peu plus élevée.

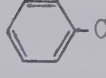
Seuls les produits mono-C-méthylés :



(ou leurs produits de dégradation) ont été isolés. Les produits de O-alcoylation sont absents (CPG, RMN).

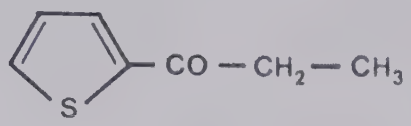
A part l' α-méthyl-thénoyltrifluoracétone, tous les autres produits de C-méthylation ont déjà été décrits dans la littérature. Leur identification est décrite dans la partie expérimentale.

Les rendements obtenus sont généralement moyens ou faibles :

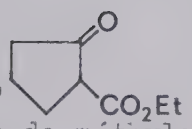
| | | | |
|---|---|---|---|
| 28 | $CH_3COCH(CH_3)COCH_3$ | 60% | (produit distillé) |
| 26 |  | 75% | (produit distillé, 2 M en énolate) |
| 25 | $CF_3COCH(CH_3)COCH_3$ | 60% | (produit brut) |
| 29 | $CF_3COCH(CH_3)COCH_3$ | 5 à 10% | (produit distillé) |

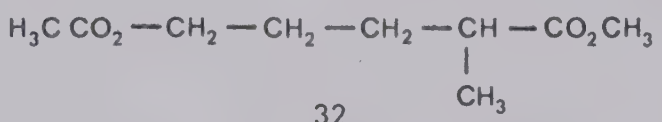
La réaction de 26 avec MeI donne deux sous-produits : le benzoate de méthyle et l'acétophénone qui deviennent majoritaires lorsqu'on travaille sur des solutions diluées.

Dans la réaction avec 27, on n'obtient pas le produit $\alpha$-méthylé, mais seulement le propionylthiophène 31



31

Enfin,  30 conduit, dans les conditions choisies à l'$\alpha$-méthyl-adipate de méthyle caractérisé par IR et RMN 32.



32

I B-2-2 - Coupures de retro-Claisen

Les rendements non quantitatifs en produits d'alcoylation ainsi que la nature des sous-produits isolés dans la réaction de méthylation de 26, 27 et 30 indiquent que dans les conditions expérimentales il y a coupure alcaline du type retro-Claisen (99,100,101) des composés $\beta$-dicarbonylés. Afin de le confirmer, nous avons étudié la stabilité de la plupart des composés $\beta$-dicarbonylés en solution méthanolique alcaline, dans des conditions voisines de celles de l'étude cinétique, mais en l'absence de $CH_3I$. La disparition des produits est suivie par spectroscopie UV après dilution convenable des prises d'essai (Tableau 6). Quand les produits de coupure ne sont pas trop volatils, leur analyse a été effectuée par CPG.

On remarque :

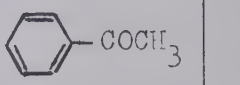
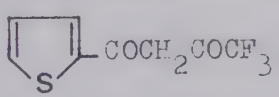
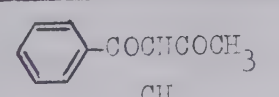
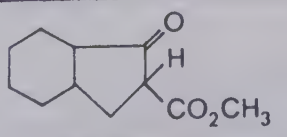
1) que les produits $\alpha$-méthylés sont beaucoup plus instables que leurs homologues non méthylés

2) que l'$\alpha$-méthyl-trifluoro-acétylacétone est particulièrement fragile.

La réaction de coupure alcaline des $\beta$-dicétones, complexe en milieu aqueux, est plus simple en milieu alcoolique (99,100,101).

TABLEAU 6

Degré de stabilité des composés β-dicarbonylés EH en solution méthanolique alcaline*.

| EH | $C_{EH}$ (M) | $C_{Base}$** (M) | T (°C) | % EH détruit en 5 heures | Produits de dégradation |
|---|---|---|---|---|---|
| $CH_3COCH_2COCH_3$ | 0,2 | 0,1 | 35°C | 17% | |
| | 0,2 | 0,1 | 35°C | 8% |  |
| $CF_3COCH_2CO_2C_2H_5$ | 0,12 | 0,1 | 50°C | 3% | |
| $CF_3COCH_2COCH_3$ | 0,105 | 0,1 | 50°C | 4 à 5% | |
|  | 0,105 | 0,1 | 50°C | 12% | |
| $CH_3COCHCO_2CH_3$ <br> $CH_3$ | 0,055 | 0,05 | 35°C | < 1% | |
| $CH_3COCHCOCH_3$ <br> $CH_3$ | 0,2 | 0,1 | 35°C | ~ 100% | |
|  | 0,1 <br> 0,1 | 0,05 <br> 0,01 | 35°C <br> 35°C | ~ 95% | $PhCO_2CH_3$ (1/3) <br> $PhCOC_2H_5$ (2/3) |
| $CF_3COCHCOCH_3$ <br> $CH_3$ | 0,13 | 0,065 | 50°C | 100%*** | |
|  | 0,065 | 0,06 | 50°C | < 1% | |

* Voir caractéristiques UV des énolates en partie expérimentale

** Introduite sous forme de méthylate de sodium

*** Disparition très rapide

Le mécanisme proposé par PEARSON (100) pour l'éthanolyse de l'acétylacétone fait intervenir comme étape lente l'attaque de l'ion $EtO^{\ominus}$ sur la forme neutre de la cétone :

$$CH_3COCH_2COCH_3 + EtO^{\ominus} \longrightarrow CH_3COCH_2\overset{O^{\ominus}}{\underset{OEt}{C}}-CH_3$$

$$\longrightarrow \overset{\ominus}{C}H_2COCH_3 + CH_3CO_2Et$$

$$\overset{\ominus}{C}H_2COCH_3 + EtOH \longrightarrow EtO^{\ominus} + CH_3COCH_3$$

L'équation cinétique est de la forme :

$v = k\, C_{EH}\, C_{EtO^{\ominus}}$ , EH désignant l'acétylacétone.

Si $K_{eq}^{c}$ désigne la constante de l'équilibre acido-basique :

$$EtO^{\ominus} + CH_3COCH_2COCH_3 \underset{}{\overset{K_{eq}}{\rightleftharpoons}} CH_3\overset{\ominus}{C}HCO_2Et + EtOH$$

l'équation de vitesse s'écrit (100) :

$$v = \frac{k}{K_{eq}}\, C_{E^{\ominus}} \quad (7) \quad , \quad E^{\ominus} \text{ désignant l'énolate.}$$

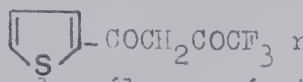
Le mécanisme de coupure est certainement identique dans le méthanol et les résultats semi-quantitatifs du tableau 6 peuvent donc être raisonnablement interprétés à l'aide de la relation (7).

La fragilité des produits $\alpha$-méthylés résulte à la fois de leur faible acidité ($K_{eq}$ petit) et de leur labilité intrinsèque comme PEARSON l'a montré en étudiant l'hydrolyse alcaline de l'acétylacétone et de ses produits de C-méthylation (99).

La présence d'un radical $CF_3$ en $\alpha$ d'un $>C=O$ confère au carbonyle un caractère fortement électrophile. Aussi les dicétones fluorées

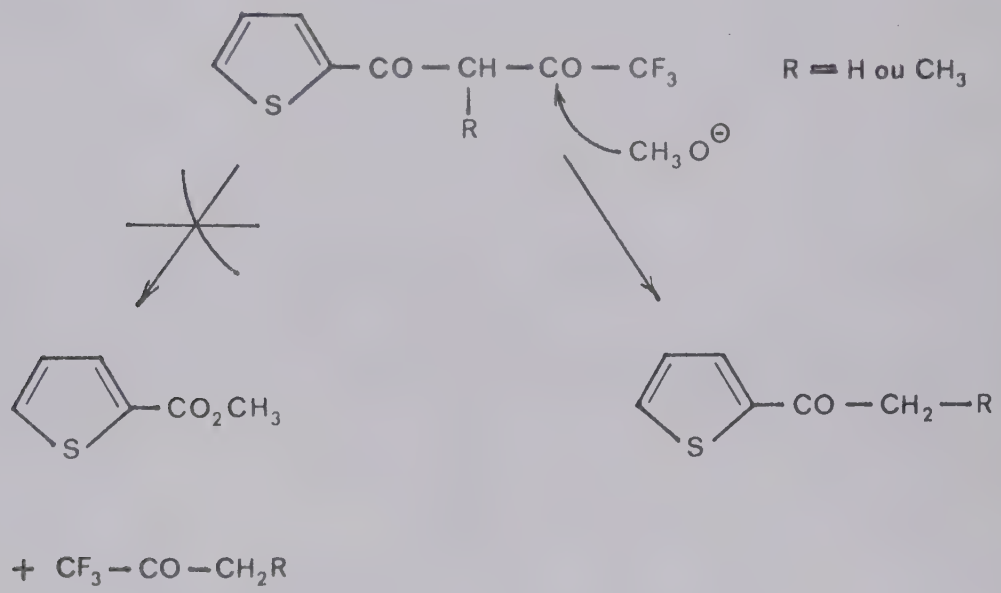
sont-elles instables (à tel point que l'α-méthyl-thénoyltrifluoro-acétone ne peut être isolée), malgré une acidité forte ($K_{eq}$ grand).

Cette exaltation de la réactivité du carbonyle en α du $CF_3$ est confirmée par l'examen des produits de dégradation.




ne donne par décomposition que l'acétylthiophène. De même, le mélange réactionnel d'alcoylation ne contient, en plus de l'acétylthiophène, que du propionylthiophène 31 à l'exclusion du thénoate de méthyle. L'attaque de l'ion méthylate se fait donc spécifiquement sur le carbonyle adjacent au radical $CF_3$ (schéma 8 ).

Schéma 8.



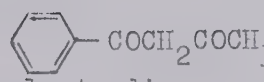
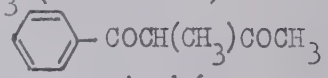
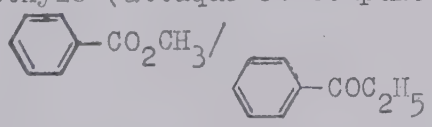
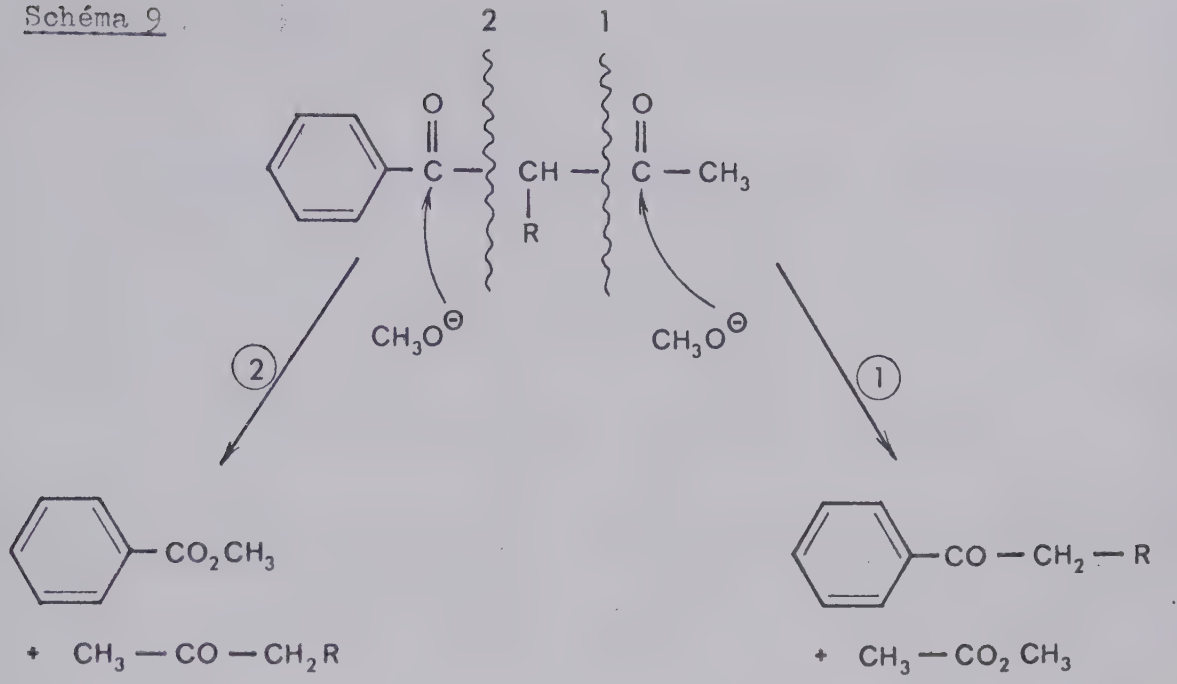
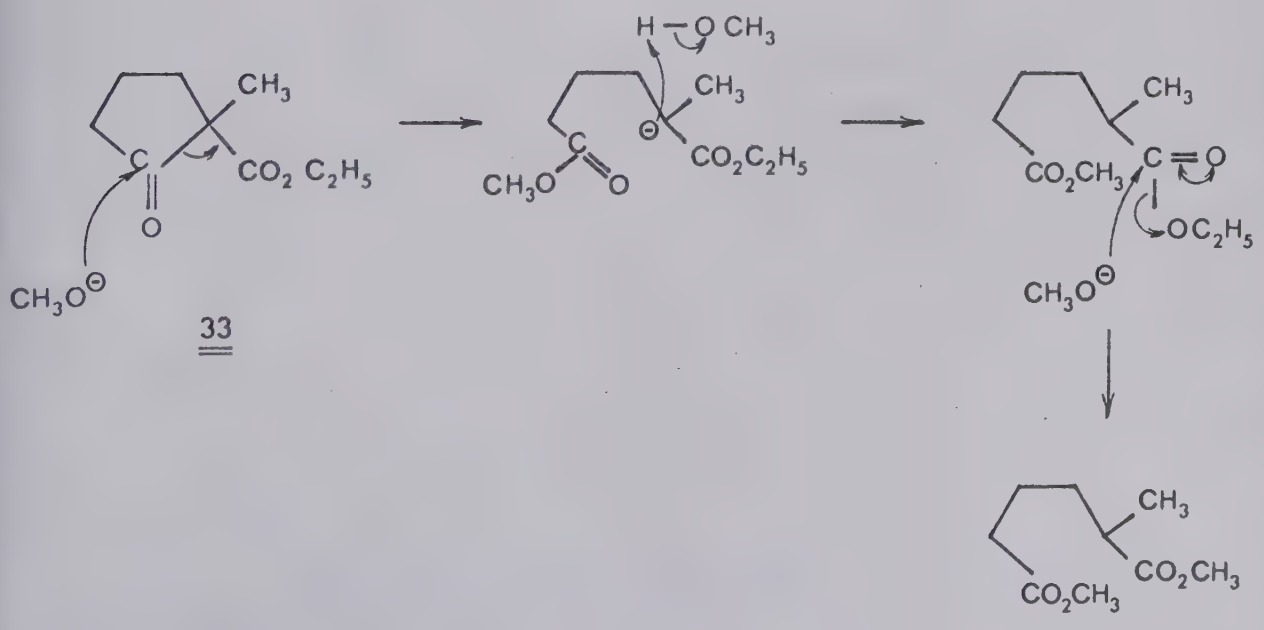

Au contraire, la décomposition de  (schéma 11) donne de l'acétophénone : attaque et coupure 1, tandis que  conduit au benzoate de méthyle (attaque et coupure 2) et à la propiophénone dans un rapport molaire  très voisin de 0,5 (CPG) (schéma 9)

Schéma 9




Enfin, l'$\alpha$-méthyl-adipate de méthyle 32 obtenu dans l'alcoylation de la carbéthoxycyclopentanone 30 ne peut provenir que du produit de méthylation intermédiaire 33 par coupure et transestérification sous l'action de $CH_3O^{\ominus}$.




33

Si la réaction est conduite en solvant aprotique ou même dans l'éthanol ($K_{eq}$ plus grand) (102), on peut isoler 33 (103).

Conséquence de la coupure alcaline pour l'étude cinétique

Le bilan global de la coupure des dicétones est le remplacement d'une molécule d'énolate par une molécule de méthylate susceptible de s'alcoyler.

$$R\text{-}CO\text{-}\overset{\ominus}{C}H\text{-}CO\text{-}R + CH_3OH \rightleftharpoons R\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}R + CH_3O^{\ominus}$$

$$R\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}R + CH_3O^{\ominus} + CH_3OH \longrightarrow R\text{-}CO\text{-}CH_3 + R\text{-}CO_2CH_3 + CH_3O^{\ominus}$$

$$R\text{-}CO\text{-}\overset{\ominus}{C}H\text{-}CO\text{-}R + 2CH_3OH \longrightarrow CH_3O^{\ominus} + R\text{-}CO\text{-}CH_3 + R\text{-}CO_2CH_3$$

$$CH_3O^{\ominus} + CH_3I \longrightarrow CH_3\text{-}O\text{-}CH_3 + I^{\ominus}$$

Pour éviter de fausser les résultats cinétiques, il est nécessaire d'opérer en présence d'un excès de composé β-dicarbonylé par rapport à la base mise en jeu, afin de neutraliser les ions méthylates qui se forment.

I B-3 - Etude cinétique

I B-3-1 - Conditions et méthodes de l'étude cinétique

L'alcoylation est effectuée dans le méthanol à 25°, 35°, 50° suivant la réactivité de l'énolate étudié. L'agent alcoylant est l'iodure de méthyle en concentration 0,18 M ou 0,36 M suivant la rapidité de la réaction.

La réaction est toujours conduite en présence d'un excès de composé β-dicarbonylé destiné :

1) à assurer un complet déplacement de l'équilibre méthylate-énolate en faveur de l'énolate (voir page 24 et suivantes)

2) à neutraliser les ions méthylates qui pourraient provenir de la coupure alcaline des composés β-dicarbonylés (voir ci-dessus)

3) à empêcher la di-C-alcoylation (voir appendice page 171)

La vitesse globale des réactions est suivie par dosage alcalimétrique de l'énolate, sauf pour la thénoyltrifluoro-acétone.

Cas de $COCH_2COCF_3$ 27 - Nous avons constaté que, contrairement aux solutions d'autres énolates, le titre basique des solutions d'énolate de 27 dans les conditions de l'étude cinétique, mais en l'absence de $CH_3I$, n'est pas stable (5 à 10% de la base consommée en 5 heures). D'autre part, 27 est instable en milieu aqueux (104). L'avancement de la réaction ne peut donc être suivi par dosage alcalimétrique de la base restante.

Nous nous sommes limités à mesurer le degré d'avancement de la réaction au bout d'un temps déterminé, par dosage du propionylthiophène présent dans le milieu. Cette méthode est justifiée puisque la coupure de l'$\alpha$-méthylthénoyltrifluoro-acétone est totale et se fait spécifiquement au niveau du groupement trifluorométhyle. Aucune trace de thénoate de méthyle, dont l'origine - produit de départ ou produit méthylé - aurait été incertaine, n'a pu être mise en évidence. Enfin, l'acétylthiophène, provenant de la décomposition de la thénoyltrifluoro-acétone, ne s'alcoyle pas en propionylthiophène dans les conditions de l'étude cinétique.

L'influence de l'addition de sel ou de l'augmentation de la concentration des énolates sur leur coefficient de dissociation a déjà été exposée en détail page 24 et suiv.).

Les constantes de dissociation des énolates de sodium de la thénoyltrifluoro-acétone 14, de l'acétylacétone 15 et de la benzoylacétone 13 ont déjà été mesurées (25°, (48)). Les estimations de $\alpha$ obtenues à partir de leurs valeurs et pour différentes concentrations en énolate et en iodure de sodium ajouté donnent : (tableau 7)

TABLEAU 7

| $C_{énolate}$ (M) | $C_{IIIa}$ (M) | $\alpha$ Enolate | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 14 | 13 | 15 |
| 0,03 | 0 | 0,30 | | |
| 0,05 | 0 | 0,25 | 0,43 | 0,50 |
| 0,10 | 0 | 0,18 | 0,33 | 0,39 |
| 0,10 | 0,5 | 0,01 - 0,02 | 0,05 | 0,08 |
| 0,10 | 1,0 | 0,01 | 0,03 | 0,05 |

Aux concentrations étudiées correspond donc bien une variation importante des proportions respectives des paires d'ions et des ions dissociés.

I B-3-2 - Alcoylation parallèle des ions méthylates

Si l'équilibre acido-basique entre ions méthylate et énolate n'est pas complètement déplacé en faveur de l'énolate, le schéma général d'alcoylation est le suivant (schéma 12) :

$$EH + CH_3O^{\ominus} \underset{}{\overset{K_{eq}}{\rightleftharpoons}} E^{\ominus} + CH_3OH$$

$$\downarrow \; + CH_3I \;\; k_{CH_3O^{\ominus}} \qquad \downarrow \; + CH_3I \;\; k_{E^{\ominus}}$$

$$CH_3-O-CH_3 \qquad E-CH_3$$

EH, $E^{\ominus}$ et $E-CH_3$ représentent respectivement le composé $\beta$-dicarbonylé, son énolate et son produit d'alcoylation.

L'équation cinétique théorique est de la forme :

$$v = (k_{E^\ominus}\, C_{E^\ominus} + k_{CH_3O^\ominus}\, C_{CH_3O^\ominus})\, C_{CH_3I} \qquad (8)$$

Les cinétiques sont suivies par alcalimétrie ; l'équation de vitesse expérimentale est donc de la forme :

$$v = - dC_{Base}/dt = k_{exp}\, C_{Base}\, C_{CH_3I} \qquad (9)$$

la concentration en base étant égale à la somme des concentrations en méthylate et en énolate.

$$C_{Base} = C_{E^\ominus} + C_{CH_3O^\ominus}$$

Effectuons le même calcul que BUNNET (105) qui a étudié l'alcoylation dans le méthanol d'ions imides et sulfonamides, partiellement protonés eux aussi par $CH_3OH$.

En égalant (8) et (9), il vient :

$$k_{exp} = k_{E^\ominus}\, \frac{C_{E^\ominus}}{C_{Base}} + k_{CH_3O^\ominus}\, \frac{C_{Base} - C_{E^\ominus}}{C_{Base}} \qquad (10)$$

Exprimons $C_{E^\ominus}$ et $C_{Base}$ par leurs valeurs en fonction de la constante de l'équilibre aicobasique :

$$K_{eq} = \frac{C_{E^\ominus}}{C_{EH}\, C_{CH_3O^\ominus}}$$

Il vient :

$$C_{E^\ominus} = C_{CH_3O^\ominus}\, C_{EH}\, K_{eq}$$

$$C_{Base} = C_{CH_3O^\ominus} + C_{E^\ominus} = (1 + C_{EH}\, K_{eq})\, C_{CH_3O^\ominus}$$

Si l'on remplace $C_{E\ominus}$ et $C_{Base}$ dans (10) par leur expression en fonction de $K_{eq}$, on obtient après simplification :

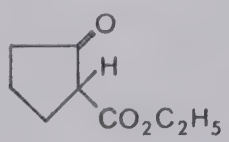
$$k_{exp} = k_{E\ominus} \frac{C_{EH} K_{eq}}{1 + C_{EH} K_{eq}} + k_{CH_3O\ominus} \frac{1}{1 + C_{EH} K_{eq}} \qquad (11)$$

soit : $k_{exp} (1 + C_{EH} K_{eq}) = k_{E\ominus} C_{EH} K_{eq} + k_{CH_3O\ominus}$ d'où l'on tire finalement :

$$k_{exp} = k_{E\ominus} + \frac{k_{CH_3O\ominus} - k_{exp}}{K_{eq} C_{EH}} \qquad (12)$$

La valeur de $k_{exp}$ s'éloignera d'autant plus de la valeur de la constante de nucléophilie propre de l'énolate $k_{E\ominus}$ que l'écart entre $k_{E\ominus}$ et $k_{CH_3O\ominus}$ sera grand ($k_{CH_3O\ominus} - k_{E\ominus}$ et par conséquent $k_{CH_3O\ominus} - k_{exp}$ grand en valeur absolue) et que l'énolate sera basique ($K_{eq}$ faible).

L'étude de l'influence d'un excès de composé $\beta$-dicarbonylé par rapport à la base mise en jeu sur la valeur de $k_{exp}$ (augmentation de $C_{EH}$) est un bon test pour déterminer s'il y a alcoylation compétitive d'ions méthylates. Nous avons trouvé que $k_{exp}$ variait de façon appréciable avec l'excès de composé $\beta$-dicarbonylé employé dans trois cas (**tableau 8**) :

— $CH_3COCH_2CO_2CH_3$ 24 et  30

qui sont les deux énols les moins acides,

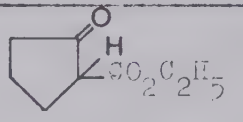
— $CF_3COCH_2CO_2C_2H_5$ 25

dont le rapport nucléophilie/basicité semble particulièrement faible ($\frac{k_{CH_3O\ominus} - k_{E\ominus}}{K_{eq}}$ important)

Les données expérimentales sont en accord avec l'hypothèse d'une alcoylation parallèle des ions méthylates puisque l'emploi d'un large excès de composé $\beta$-dicarbonylé diminue $k_{exp}$ lorsque l'énolate est moins nucléophile que $CH_3O\ominus$ vis-à-vis de $CH_3I$ (25) et l'augmente lorsque le rapport des

TABLEAU 8

Valeurs des constantes de vitesse expérimentales $k_{exp}$ pour l'alcoylation par MeI dans MeOH des énolates de sodium de $CH_3COCH_2CO_2CH_3$, de et de $CF_3COCH_2CO_2C_2H_5$. Influence de la présence d'un excès plus ou moins grand de composé $\beta$-dicarbonylé.

| Enol : EH | T(°C) | $C_{Base}$ (M) | $C_{EH}$ (M) | $k_{exp}$ (l/mol mn) |
|---|---|---|---|---|
| $CH_3-CO-CH_2-CO_2CH_3$ | | 0,100 | 0,105 | $3,40\ 10^{-2}$ |
| $C_{CH_3I}$ = 0,18 M | * 25,0°C | 0,100 | 0,200 | $3,63\ 10^{-2}$ ; $3,68\ 10^{-2}$ |
| | | 0,050 | 0,053 | $3,15\ 10^{-2}$ |
| | | 0,050 | 0,100 | $3,43\ 10^{-2}$ |
|  | * 25,0°C | 0,050 | 0,075 | $8,03\ 10^{-2}$ |
| $C_{CH_3I}$ = 0,10 M | | 0,050 | 0,105 | $8,60\ 10^{-2}$ |
| $CF_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ | * 50,0°C | 0,050 | 0,06 | $2,90\ 10^{-3}$ |
| $C_{CH_3I}$ = 0,36 M | | 0,050 | 0,10 | $2,38\ 10^{-3}$ |

* Valeurs de la constante $k_2$ de la réaction $CH_3O^{\ominus}Na^+ + CH_3I \rightarrow CH_3OCH_3 + INa$ mesurées pour une concentration initiale 0,1 M en $CH_3O^+Na^+$

T = 25°C $k_2 = 1,51\ 10^{-2}$ l/mol mn

T = 50°C $k_2 = 26\ 10^{-2}$ l/mol mn

nucléophilies est inversé (24,30) ; autre argument en faveur d'un prééquilibre acide-base : si l'on remplace $CH_3I$ par $TsOCH_3$ qui réagit plus vite avec $CH_3O^\ominus$ qu'avec l'énolate de $CH_3COCH_2CO_2CH_3$, un excès de composé β-dicarbonylé ralentit la réaction (résultat non reporté sur les tableaux). L'hypothèse selon laquelle les variations de $k_{exp}$ résulteraient de la modification du solvant par l'énol en excès, ne semble donc pas devoir être retenue (106).

I B-3-3 - Influence de l'addition d'un sel inerte sur l'équilibre acidobasique énolate-méthylate

a) Déplacement de l'équilibre dû aux propriétés complexantes des énolates

Du fait des propriétés complexantes des énolates de composés β-dicarbonylés, l'addition d'un sel inerte peut avoir une influence importante sur la position de l'équilibre acido-basique énolate-méthylate. Désignons par $K_{diss}^{Na^\oplus}$ la constante de dissociation de l'énolate de sodium et par $pK_{diss}^{H^\oplus}$ la constante d'acidité de l'énol EH (il s'agit des constantes en concentration).

$$K_{diss}^{Na^\oplus} = \frac{C_{E^\ominus} C_{Na^\oplus}}{C_{E^\ominus Na^\oplus}}$$

$$K_{diss}^{H^\oplus} = \frac{C_{E^\ominus} C_{H^\oplus}}{C_{EH}}$$

Nous nous proposons de calculer le rapport $\frac{C_{E^\ominus}{}_T}{C_{EH}}$, $C_{E^\ominus}{}_T$ désignant la concentration totale en énolate :

$$C_{E^\ominus}{}_T = C_{E^\ominus Na^\oplus} + C_{E^\ominus}$$

$$\frac{C_{E^\ominus}{}_T}{C_{EH}} = \frac{C_{E^\ominus} + C_{E^\ominus Na^\oplus}}{C_{EH}} = \frac{C_{E^\ominus Na^\oplus}\,(1 + K_{diss}^{Na^\oplus} / C_{Na^\oplus})}{C_{E^\ominus} C_{H^\oplus} / K_{diss}^{H^\oplus}}$$

soit : $$\frac{C_{E^\ominus}{}_T}{C_{EH}} = \frac{K_{diss}^{H^\oplus}}{C_{H^\oplus}} \left[ 1 + \frac{C_{Na^\oplus}}{K_{diss}^{Na^\oplus}} \right]$$

On peut définir une constante d'acidité apparente $K'^{H^\oplus}_{diss}$, telle que : $C_{E^\ominus}{}_T / C_{EH} = K'^{H^\oplus}_{diss} \frac{1}{C_{H^\oplus}}$

Cette constante est donc reliée à la constante d'acidité réelle $K^{H^+}_{diss}$ par la relation :

$$K'^{H^\oplus}_{diss} = K^{H^\oplus}_{D} \left(1 + \frac{C_{Na^\oplus}}{K^{Na^\oplus}_{diss}}\right) \qquad (13)$$

$K_{diss}$ augmente donc avec la concentration en ion $Na^\oplus$ du milieu. Un tel effet du cation $Na^\oplus$ sur l'acidité des $\beta$-dicétones a déjà été reconnue par VAN UITERT dans des mélanges eau-dioxanne (44).

L'augmentation de l'acidité apparente de l'énol en présence d'ion $Na^+$ va se répercuter sur la valeur de la constante $K_{eq}$.

La constante d'équilibre acido-basique $K_{eq} = \frac{C_{E^\ominus}{}_T}{C_{EH}\, C_{CH_3O^\ominus}}$, la constante d'autoprotolyse du méthanol : $K_{auto} = C_{CH_3O^\ominus}\, C_{H^\oplus}$ et la constante d'acidité de EH dans le méthanol :

$$K'^{H^\oplus}_{diss} = \frac{C_{E^\ominus_{el}}\, C_{H^\oplus}}{C_{EH}}$$

sont liées par la relation (102)

$$K_{eq} = K'^{H^\oplus}_{diss} / K_{auto} \qquad (14)$$

soit : $$K_{eq} = \frac{K^{H^\oplus}_{D}}{K_{auto}} \left(1 + \frac{C_{Na^\oplus}}{K^{Na^\oplus}_{diss}}\right) \qquad (15)$$

Les constantes de dissociation des sels de sodium de $\beta$-dicétones dans le méthanol ont une valeur voisine de $10^{-2}$ (48). La présence d'ion sodium à concentration 0,1 M dans le milieu suffit donc à multiplier par 10 la constante $K_{eq}$.

b) Déplacement de l'équilibre dû à la modification des propriétés solvatantes du milieu

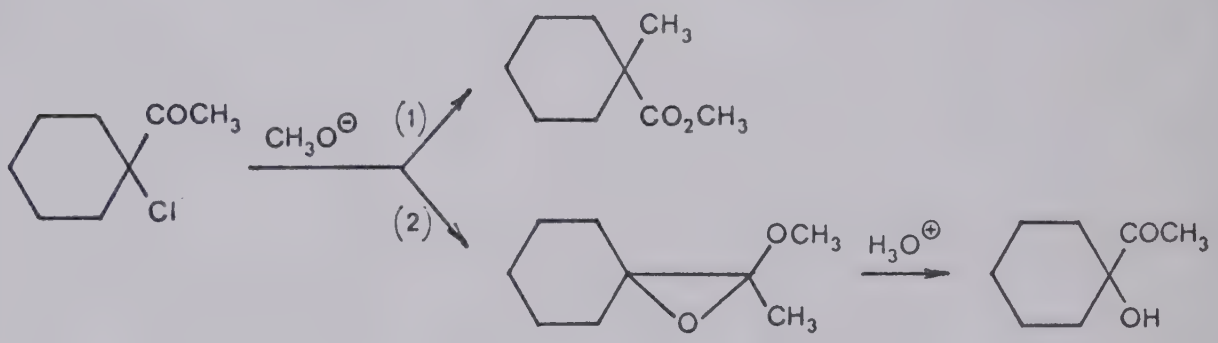
B. TCHOUBAR et Coll. (79 à 83) ont mis en évidence les effets de sel (INa, $ClO_4Na$, BrLi, etc...) dans le méthanol sur le cours de réactions dont le stade lent, unimoléculaire, est précédé d'un prééquilibre acide-base rapide, soit :

$$AH + MeO^{\ominus} \longrightarrow A^{\ominus} + MeOH \qquad (a)$$

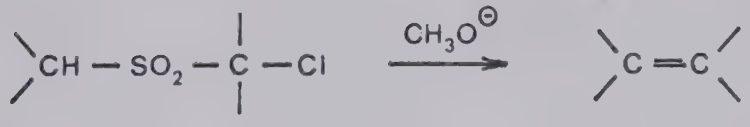
$$A^{\ominus} \xrightarrow{\text{lent}} \text{Produits} \qquad (b)$$

Nous citerons :

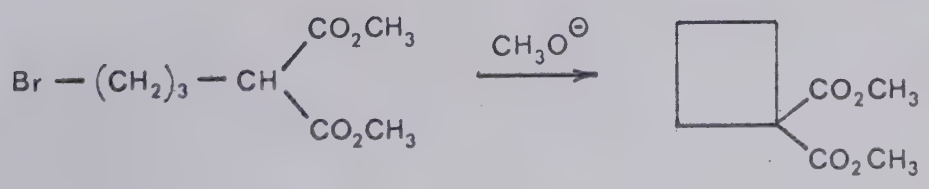
- les effets de sel sur la transposition de FAVORSKY (79,82) (réaction (1) ci-dessous)




- les effets de sel sur la réaction de RAMBERG-BÄCKLUND (80,83)




- les effets de sel sur la cyclisation de l'ω-bromo-propylmalonate de méthyle (81)



Dans les trois cas, l'addition de sel se traduit par une accélération importante de la réaction. B. TCHOUBAR a montré que cette accélération était due au déplacement de l'équilibre (a) en faveur de $A^{\ominus}$ : en effet, d'une part l'addition de sel réduit l'activité du méthanol dans le milieu ; d'autre part, l'association sel-méthanol se traduit par une diminution du caractère donneur de liaison hydrogène du méthanol : l'ion $MeO^{\ominus}$, bon accepteur de liaison hydrogène, se trouve alors déstabilisé par rapport à l'ion $A^{\ominus}$ qui, dans tous les cas cités ici, est un anion à charge très délocalisée et donc peu apte à être solvaté. Lorsque $A^{\ominus}$ possède une charge très localisée, l'effet d'accélération ne se produit plus (cyclisation de l'iodo-2 cyclohexanol) (81).

Les ions énolates étudiés ici présentent tous une charge très dispersée et de tels effets de sel peuvent donc se manifester, principalement aux fortes concentrations en sel ajouté.

En résumé, l'addition d'un sel chimiquement inerte est susceptible de faire varier $k_{exp}$ pour deux raisons :

- en diminuant la proportion d'ions méthylates (équation 15, page 56)

- en modifiant les proportions relatives d'énolate dissocié et associé en paire d'ions (équation d'ACREE), sans qu'il soit aisé de faire la part de ces deux facteurs. Afin d'éliminer le premier d'entre eux, toutes les cinétiques ont été conduites en présence d'un excès important de composé $\beta$-dicarbonylé. Dans les cas litigieux (carbéthoxycyclopentanone, trifluoroacétylacétate d'éthyle), les effets de sel ont été mesurés pour différentes quantités d'énol en excès : si l'effet de sel provient essentiellement d'une modification des proportions d'ions méthylate et énolate, il doit considérablement s'atténuer en présence d'un grand excès de composé $\beta$-dicarbonylé (équation 12, de BUNNET, page 53). Dans le cas contraire, il doit rester sensiblement le même.

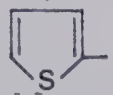
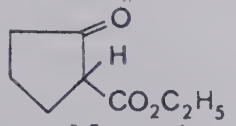
I B-4 - Résultats expérimentaux : effets de sel

La réaction d'alcoylation d'un énolate est du premier ordre en réactif alcoylant et du premier ordre en énolate.

Nous opérons en présence d'un excès de composé $\beta$-dicarbonylé ; seule la mono-C-alcoylation a donc lieu et l'équation de vitesse est donc de la forme simplifiée (cf page 16)

$$v = -\frac{dBase}{dt} = k_C \, C_{CH_3I} \, C_{E^\ominus}$$

$C_{E^\ominus}$ concentration en énolate.

Les effets de l'addition de sel (INa) ou de la variation de la concentration initiale en énolate sur la valeur des constantes de vitesse de C-méthylation sont indiqués dans les tableaux 9 (énolates basiques) 10 ($CF_3$-CO-$CH_2$-$CO_2C_2H_5$) 11 ($CF_3$-CO-$CH_2$-CO-$CH_3$). Les variation de la vitesse d'alcoylation de  -CO-$CH_2$-CO-$CF_3$ avec la concentration en INa sont reportés dans le tableau 12. Rappelons qu'il n'y a pas de O-alcoylation. Dans le cas de $CF_3$-CO-$CH_2$-$CO_2C_2H_5$, les effets de sel sont d'ampleur comparable, que l'on opère en présence d'un excès de 20% ou de 100% de composé $\beta$-dicarbonylé. De même, les effets de sel sont pratiquement identiques pour  que l'excès d'énol soit de 50% ou de 200%. On peut donc raisonnablement conclure que les variations de $k_C$ correspondent essentiellement au déplacement de l'équilibre d'ACREE (voir page 11 ou page 39) et non à celui de l'équilibre énolate $\rightleftharpoons$ méthylate (cf page 51).

L'énolate de $CF_3$-CO-$CH_2$-CO-$CH_3$ est peu réactif et la réaction de solvolyse de l'iodure de méthyle doit être prise en considération, comme nous l'avons déjà fait pour le p-nitrophénate de sodium. Entre la constante expérimentale $k_{exp}$ - obtenue en traitant les données cinétiques dans l'hypothèse d'un second ordre simple - la constante de solvolyse de $CH_3I$ $k_{solv}$ et la constante de C-alcoylation proprement dite $k_C$, il existe la relation (cf page 28)

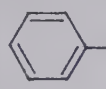
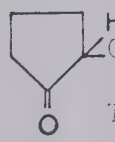
$$k_{exp} = k_C + k_{solv}/C_{E^\ominus} \qquad (16)$$

d'où la décroissance de $k_{exp}$ avec l'augmentation de la concentration en énolate $C_{E^\ominus}$ (tableau 11).

Si l'on estime $k_{solv}$ à $3,6\ 10^{-5}$ l/mol. mn (50°C) comme précédemment, on trouve qu'aux concentrations en énolate où nous avons opéré, la valeur du rapport $k_{solv}/C_{E^\ominus}$ est du même ordre de grandeur que $k_C$. Par exemple

TABLEAU 9

Alcoylation des énolates de sodium de l'acétylacétate de méthyle, de la benzoylacétone, de l'acétylacétone et de la carbéthoxycyclopentanone par MeI dans MeOH. Effets de la concentration (initiale) en énolate et de l'addition de sel (NaI) sur la constante de vitesse $k_C$.

| Composé $\beta$-dicarbonylé EH | $C_{EH}$ (M) | $C_{Base}$ * (M) | $C_{NaI}$ (M) | $k_C$ (l/mol. mn) |
|---|---|---|---|---|
| $CH_3-CO-CH_2-CO_2CH_3$ | ** | 0,05 | 0 | $3,43\ 10^{-2}$ |
| T : 25,0°C | | 0,10 | 0 | $3,63\ 10^{-2}$ ; $3,68\ 10^{-2}$ |
| $C_{CH_3I} = 0,18$ M | | 0,10 | 0,25 | $3,89\ 10^{-2}$ |
| | | 0,10 | 0,50 | $4,26\ 10^{-2}$ |
|  | ** | 0,05 | 0 | $1,21\ 10^{-2}$ |
| T : 35,0°C | | 0,10 | 0 | $1,31\ 10^{-2}$ |
| $C_{CH_3I} = 0,18$ M | | 0,10 | 0,25 | $1,47\ 10^{-2}$ |
| | | 0,10 | 0,50 | $1,64\ 10^{-2}$ |
| $CH_3-CO-CH_2-CO-CH_3$ | ** | 0,06 | 0 | $1,69\ 10^{-2}$ |
| T : 35,0°C | | 0,10 | 0 | $1,76\ 10^{-2}$ |
| $C_{CH_3I} = 0,18$ M | | 0,10 | 0,25 | $1,88\ 10^{-2}$ |
| | | 0,10 | 0,50 | $1,96\ 10^{-2}$ |
|  | 0,075 | 0,05 | 0 | $8,03\ 10^{-2}$ |
| T : 25,0°C | 0,075 | 0,05 | 0,125 | $8,32\ 10^{-2}$ |
| $C_{CH_3I} = 0,10$ M | 0,075 | 0,05 | 0,25 | $8,36\ 10^{-2}$ |
| | 0,150 | 0,05 | 0 | $8,60\ 10^{-2}$ |
| | 0,150 | 0,05 | 0,125 | $8,50\ 10^{-2}$ |
| | 0,150 | 0,05 | 0,25 | $8,74\ 10^{-2}$ |
| | 0,150 | 0,05 | 0,50 | $8,85\ 10^{-2}$ |
| | 0,200 | 0,10 | 0 | $8,67\ 10^{-2}$ |

* introduit sous forme de méthylate $C_{Base} \# C_{E\ominus}$

** double de celle de la base : $C_{EH} = 2C_{Base}$ (excés 100% de EH)

TABLEAU 10

Alcoylation de l'énolate de sodium de $CF_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ par IMe 0,36 M dans MeOH à 50,0°C. Effet de l'addition de sel (INa) sur la constante de vitesse $k_C$.

| $C_{EH}$ (M) | $C_{Base}$ (M) | $C_{INa}$ (M) | $k_C$(l/mol.mn) |
|---|---|---|---|
| 0,05 | 0,05 | 0 | $2,90\ 10^{-3}$ |
| 0,05 | 0,05 | 0,25 | $2,85\ 10^{-3}$ |
| 0,10 | 0,05 | 0 | $2,68\ 10^{-3}$ |
| 0,10 | 0,05 | 0,25 | $1,94\ 10^{-3}$ |

TABLEAU 11

Alcoylation de l'énolate de sodium de $CF_3-CO-CH_2-CO-CH_3$ par IMe 0,36 M dans MeOH à 50,0°C. Effet de la concentration en énolate et de l'addition de sel (INa) sur la constante de vitesse apparente : $k_{exp}$ [*]. $C_{EH} = 2C_{Base}$ (100% d'excès d'énol).

| $C_{Base} = C_{E^\ominus}$ (M) | $C_{INa}$ (M) | $k_{exp}$(1/mol mn) | $C_{Base} = C_{E^\ominus}$ (M) | $C_{INa}$ (M) | $k_{exp}$(1/mol mn) |
|---|---|---|---|---|---|
| 0,10 | 0 | $1,12\ 10^{-3}$ | 0,10 | 0,5 | $1,14\ 10^{-3}$ |
| 0,05 | 0 | $1,37\ 10^{-3}$ | | | |
| 0,04 | 0 | $1,47\ 10^{-3}$ | 0,04 | 0,5 | $1,35\ 10^{-3}$ |
| 0,03 | 0 | $1,67\ 10^{-3}$ | | | |

[*] $k_{exp} : k_C + k_{solv}/C_{E^\ominus}$

TABLEAU 12

Alcoylation de l'énolate de sodium de -CO-$CH_2$-CO-$CF_3$ par $CH_3I$ (0,36 M) dans MeOH à 50°C. Variation du pourcentage d'alcoylation atteint au bout d'un temps déterminé, avec l'addition de sel (IMa)

$C_{Base} = C_{E^{\ominus}} = 0,03$ M

$C_{EH} = 0,045$ M

| Temps de réaction : 15 h.50' | | Temps de réaction : 6 h.30' | |
|---|---|---|---|
| $C_{IMa}$ (M) | % alcoylation* | $C_{IMa}$ (M) | % alcoylation* |
| 0 | 20,4 ; 20,6 | 0 | 7,8 |
| 0,025 | 19,1 | 0,25 | 5,25 |
| 0,050 | 17,0 | | |
| 0,085 | 16,7 | | |
| 0,125 | 16,3 | | |

* mesuré par dosage CPV du propionylthiophène formé

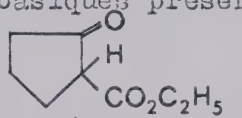
pour $C_E\ominus = 0,05$ M où $k_{exp} = 1,67\ 10^{-3}$, le calcul donne :

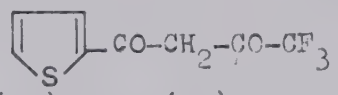
$$k_{solv}/C_E\ominus = \frac{3,6\ 10^{-5}}{5\ \ 10^{-2}} \simeq 0,7\ 10^{-3}$$

d'où $k_C \simeq (1,67 - 0,7)\ 10^{-3} \simeq 0,97\ 10^{-3}$

Les effets de sel proprement dits sont rassemblés dans le tableau 13 et le graphique de la fig. 8 où figurent les valeurs du rapport $(k_C)_{sel}/(k_C)_{sans\ sel}$ pour les différents énolates.

On peut faire les constatations suivantes :

- Tous les énolates basiques présentent un effet de sel légèrement positif, presque nul pour  ce qui signifie, si nous raisonnons dans le cadre de la théorie d'ACREE, que $(k_C)_i < (k_C)_p$

- $CF_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ et  présentent un effet de sel négatif, ce qui implique $(k_C)_i > (k_C)_p$

- $CF_3-CO-CH_2-CO-CH_3$ ne présente pas d'effet de sel marqué : toutefois, l'importance de la réaction concurrente de solvolyse de $CH_3I$ ne permet pas de tirer des conclusions définitives. Il serait nécessaire, en effet, de connaître la valeur de la constante de solvolyse avec précision ainsi que ses variations éventuelles en présence d'INa.

TABLEAU 13

Alcoylation d'énolates de composés β-dicarbonylés (EH) dans le méthanol par $CH_3I$. Effets de sel : valeur des rapports $(k_C)_{sel}/(k_C)_{sans\ sel}$ pour différentes concentrations en iodure de sodium.

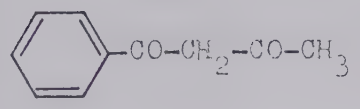
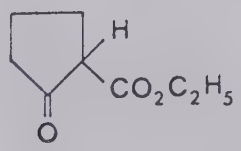
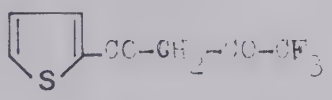
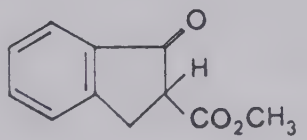
| Composé β-dicarbonylé (EH) | T (°C) | $C_{E^\ominus}$ (M) | $C_{INa}$ (M) | $(k_C)_{sel}/(k_C)_{sans\ sel}$ |
|---|---|---|---|---|
|  | 35°C | 0,10 | 0<br>0,25<br>0,50 | 1<br>1,12<br>1,25 |
| $CH_3-CO-CH_2-CO_2CH_3$ | 25°C | 0,10 | 0<br>0,25<br>0,50 | 1<br>1,07<br>1,17 |
| $CH_3-CO-CH_2-CO-CH_3$ | 35°C | 0,10 | 0<br>0,25<br>0,50 | 1<br>1,065<br>1,12 |
| (a)<br>  | 25°C | 0,05 | 0<br>0,125<br>0,25<br>0,50 | 1<br>0,98<br>1,02<br>1,03 |
| $CF_3-CO-CH_2-CO_2CH_3$ | 50°C | 0,05 | 0<br>0,05 | 1<br>0,81(b) – 0,81(c) |

TABLEAU 13 (suite)

| Composé β-dicarbonylé (EH) | T (°C) | $C_{E^\ominus}$ (M) | $C_{INa}$ (M) | $(k_C)_{sel}/(k_C)_{sans\ sel}$ |
|---|---|---|---|---|
| $CF_3-CO-CH_2-CO-CH_3$ | 50°C | | 0 | 1 |
| | | 0,04 | 0,5 | 1,02 |
| | | 0,1 | 0,5 | 0,92 |
|  | 50°C | 0,03 | 0 | 1(d) |
| | | | 0,025 | 0,94 |
| | | | 0,05 | 0,83 |
| | | | 0,075 | 0,81 |
| | | | 0,125 | 0,79 |
| | | | 0,25 | 0,675 |
| (e)  | 50°C | 0,06 | 0(e) | 1 |
| | | | 0,3 | 0,885 |
| | | | 0,75 | 0,85 |
| | | | 1,0 | 0,845 |

(a) Seuls figurent les effets de sel observés en présence d'un excès de 200% de EH par rapport à la base mise en jeu ($C_{EH}$ = 0,15 M)

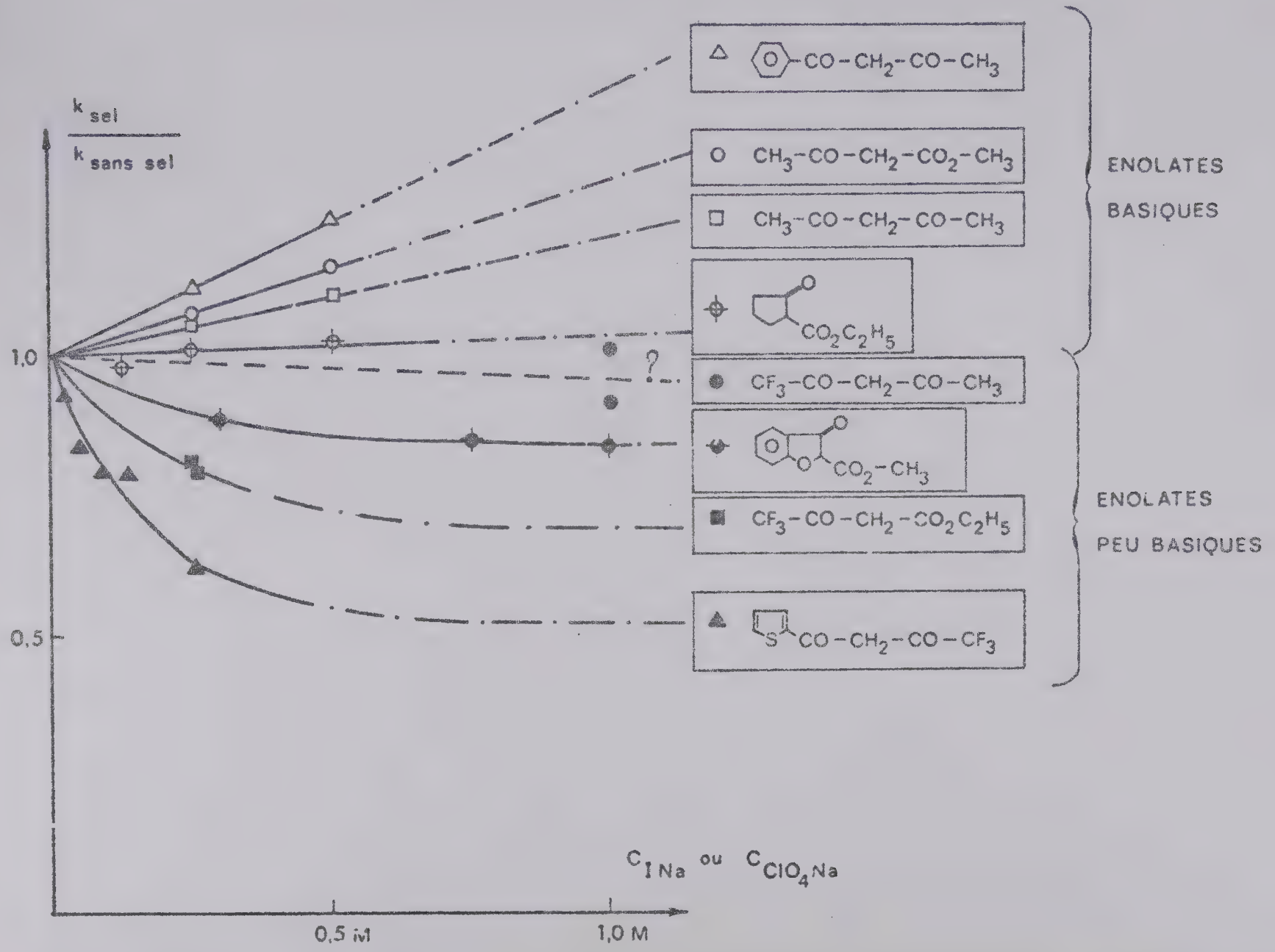
(b) excès de EH : 20%

(c) excès de EH : 100%

(d) Les valeurs reportées sont les rapports de pourcentage d'alcoylation au bout de 15 h.50 de réaction - 6 h.30 pour $C_{INa}$ = 0,25 M-(cf Tableau 12)

(e) Voir 1ère partie du chapitre I. Le sel ajouté est $ClO_4Na$

Fig. 8. Alcoylation d'énolates de sodium de composés β-dicarbonylés dans le méthanol par $CH_3I$. Effets de sel : valeur des rapports $(k_C)_{sel}/(k_C)_{sans\ sel}$ pour différentes concentrations en sel ajouté ( INa ou $ClO_4Na$ ).



I B-5 - Interprétation

La formation d'une liaison hydrogène s'apparente à une réaction acide-base. A l'intérieur d'une série homologue, d'étroites corrélations ont pu être établies entre l'énergie d'interaction hydrogène et la basicité de l'accepteur lorsqu'on utilise un même donneur, ou l'acidité du donneur lorsqu'on utilise un même accepteur (voir par exemple (107,108,78 section 8-6) On peut penser - si l'on s'adresse à une série homogène d'anions tels que les énolates de composés $\beta$-dicarbonylés - que l'interaction anion-sodium purement électrostatique ne sera pas aussi sensible à la basicité de cet anion que son énergie de solvatation par un solvant protonique acide comme le méthanol. Un tel raisonnement implique - si l'on admet que l'association en paire d'ions s'accompagne de la désolvatation de l'anion - que les énolates de sodium de composés $\beta$-dicarbonylés seront d'autant plus dissociés qu'ils seront plus basiques. Les résultats publiés par LUEHRS (48), bien que très fragmentaires, vont dans ce sens (tableau 14) : l'énolate de la dicétone la plus acide (thénoyltrifluoro-acétone) est bien le moins dissocié.

TABLEAU 14

| $\beta$-dicétone | pK de dissociation de l'énolate de sodium et pK d'acidité de l'énol correspondant ($CH_3OH$, 25°C) (48) | |
|---|---|---|
| | $pK^{H^\oplus}$ | $pK^{Na^\oplus}$ |
| Acétylacétone | 11,78 | 1,6 |
| Benzoylacétone | 12,02 | 1,8 |
| Thénoyltrifluoro-acétone | 8,59 | 2,4 |

L'acétylacétone, légèrement plus acide que la benzoylacétone, devrait en toute rigueur présenter un $pK^{Na^\oplus}$ un peu plus grand, contrairement à ce qui est observé ; cette inversion des valeurs est très probablement la conséquence d'une légère contrainte stérique à l'établissement d'une conformation en W parfaitement plane pour l'énolate de la benzoylacétone ; sur les diagrammes de VAN UITERT (cf page 8), l'acétylacétone ne se place d'ailleurs pas sur la

droite de corrélation $pK^{M\oplus} = f(pK^{H\oplus})$ des dicétones $ArCO-CH_2-CO-CH_3$ (droite $\Delta$ du schéma), mais légèrement au-dessous (45). Enfin, le cas du dibenzoylméthane ($pK^{H\oplus}$ 13,3 , $pK^{Na\oplus}$ 2,4 (48)) ne constitue pas un contre-exemple puisque nous avons vu que pour les $\beta$-dicétones comportant un cycle à chaque extrémité, les contraintes stériques dans la conformation en W sont alors très importantes (voir page 7 et suiv. & schéma 15) et doivent se traduire par des valeurs anormalement élevées de $pK^{H\oplus}$ et $pK^{M\oplus}$.

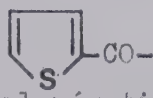
BRANDSTRÖM a étudié l'alcoylation par $CH_3I$ de l'énolate de sodium de $CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ dans le méthanol (C-méthylation) (56). L'addition d'iodure de sodium au mélange réactionnel accélère la réaction et l'auteur conclut à une réactivité de la paire d'ions supérieure à celle de l'ion dissocié. L'effet de sel est donc positif pour l'énolate de $CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ alors qu'il est négatif pour l'énolate du HCMe ; les deux énolates sont pourtant tous deux capables de chélation (énolates en U) et des arguments d'ordre conformationnel ne peuvent donc être retenus ; les deux $\beta$-céto-esters diffèrent par contre radicalement par leur acidité ($pK_{H_2O}$ de 10,7 pour l'acétylacétate, de 6,3 pour le HCMe). Nous avons pris comme hypothèse de travail que la différence de basicité des deux énolates était à l'origine de l'effet de sel observé : au sein du méthanol, la diminution de l'énergie de solvatation par liaison hydrogène de l'anion, lorsqu'on passe de la forme dissociée à la paire d'ions, serait plus sensible pour l'énolate le plus basique (celui de $CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$), d'où l'effet de sel positif observé dans ce cas.

Dans cette hypothèse, nous ne prenons en considération que les différences de stabilité des diverses expèces à l'état fondamental et nous négligeons les différences dans les énergies de solvatation qui pourraient se manifester au niveau des états de transition. L'approximation paraît justifiée. PARKER (60) a montré que l'énergie de solvatation par liaison hydrogène de l'état de transition des réactions $SN_2$ du type :

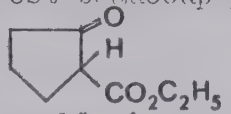
$$A^{\ominus} + RX \longrightarrow \left[A^{\delta\ominus} \cdots\cdots R^{\delta\oplus} \cdots\cdots X^{\delta\ominus}\right]^{\neq} \longrightarrow AR + X^{\ominus}$$

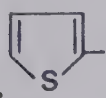
était faible en comparaison de l'énergie de solvatation de l'anion $A^{\ominus}$ correspondant, dont la charge négative est moins dispersée.

L'étude effectuée sur la série des énolates de différentes basicités et dont l'essentiel est résumé sur le graphique 8 paraît confirmer notre hypothèse ; en effet :

- tous les énolates basiques étudiés présentent, comme celui de $CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$, un effet de sel légèrement positif.
- les énolates peu basiques de  et $CF_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ présentent tous deux l'effet de sel négatif observé pour le HCMe.

En fait, plusieurs réserves doivent être faites :

1) L'ampleur des effets de sel observés ne suit pas l'ordre des basicités : $CF_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ présente un effet de sel négatif beaucoup plus net que le HCMe dont l'énolate est pourtant nettement moins basique. L'effet de sel positif est beaucoup plus accentué pour ($pK_{H_2O}$ 9,4) que pour  ($pK_{H_2O}$ 10,5) ; enfin, l'effet de sel pour $CF_3-CO-CH_2-CO-CH_3$ semble à peu près nul bien qu'il s'agisse de la dicétone la plus acide ; toutefois, dans ce dernier cas, l'importance de la réaction compétitive de solvolyse rend incertaine toute interprétation.

2) En raison des difficultés rencontrées (impossibilité de suivre la réaction directement par alcalimétrie dans un cas, réaction méthylate-énolate incomplète dans le second), les résultats concernant  et $CF_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ ne sont pas totalement probants.

Nous avons été arrêtés dans la poursuite de cette étude car nous n'avons pu trouver d'autres énolates de composés $\beta$-dicarbonylés acides dont l'alcoylation se prête bien à une étude cinétique dans le méthanol.

## Conclusion pour l'étude de l'alcoylation d'énolates en milieu protonique (méthanol)

Les effets de sel sur l'alcoylation des divers énolates étudiés, que nous avons interprétés dans le cadre de la théorie d'ACREE, nous conduisent finalement aux conclusions suivantes :

- malgré le fort pouvoir donneur de liaison hydrogène du méthanol, l'association en paire d'ions avec le cation sodium se traduit, quel que soit l'énolate considéré, par une diminution de la proportion de O-alcoylation ; le cation sodium constitue donc un inhibiteur plus sélectif de la O-alcoylation que la solvatation spécifique par le méthanol.

- la chélation apparaît comme un facteur important de stabilité des des formes associées des énolates en U ; dans un énolate en W (dimédone), la disparition de la chélation entraîne en milieu méthanolique une augmentation de la réactivité de la forme associée au cation sodium qui devient plus réactive que la forme dissociée solvatée vis-à-vis de la C-alcoylation et de réactivité comparable vis-à-vis de la O-alcoylation.

- la conformation de l'énolate n'est pas le seul facteur qui intervienne puisque d'autres énolates capables de chélation (benzoylacétone, acétylacétate d'éthyle,...) présentent également des effets de sel positifs pour la C-alcoylation. Un explication possible serait la suivante : ces énolates seraient moins réactifs sous forme dissociée en raison de leur grande basicité et de la stabilisation importante par liaison hydrogène avec le solvant méthanol qui en résulte. Une telle hypothèse n'a malheureusement pu être confirmée sur un nombre suffisant d'exemples, principalement en raison de difficultés techniques rencontrées dans l'étude des effets de sel sur les énolates de composés $\beta$ -dicarbonylés acides.

Pages

## I C - PARTIE EXPERIMENTALE

Sommaire

I C-1 - Matières premières..... 72
- Méthanol anhydre, INa, $ClO_4Na$, $CH_3I$, $CH_3OTs$
- Composés β-dicarbonylés et p-nitrophénol
- HCMe : synthèse

I C-2 - Alcoylation préparative des composés β-dicarbonylés et du p-nitrophénol. Identification des produits méthylés (constantes physiques, RMN, etc...). 74
- I C-2-1 - Dérivés du HCMe et de $CH_3-CO-CH_2-CO_2CH_3$
- I C-2-2 - p-nitroanisole
- I C-2-3 - Dérivés des autres composés β-dicarbonylés

I C-3 - Cinétiques..... 83

I C-4 - Analyses en chromatographie en phase gazeuse (CPG). 84
- I C-4-1 - Conditions de l'analyse
- I C-4-2 - Rapports C/O alcoylation. Extraction des produits de méthylation - méthode de dosage - précision des mesures
- I C-4-3 - Dosage du propionylthiophène dans l'alcoylation de $-CO-CH_2-CO-CF_3$
- I C-4-4 - Etude de la coupure alcaline de $Ph-CO-CH(CH_3)-CO-CH_3$
- I C-4-5 - Analyse des mélanges réactionnels bruts

I C-5 - Coupure alcaline des composés β-dicarbonylés - Etude UV..... 90
- Méthode d'étude
- Caractéristiques UV des différents produits

I C-1 - Matières premières

Méthanol anhydre. Le méthanol anhydre est préparé de la manière suivante :

Dans un ballon contenant 20 g de tournures de magnésium et 0,5 g d'iode, on verse 150 ml de méthanol prélevé sur les 1.500 ml à distillier. La réaction s'amorce seule ; la réaction étant généralement trop vive, on refroidit extérieurement avec un bain d'eau. Lorsque tout le magnésium est converti en méthylate, on complète à 1,5 l de méthanol, on laisse à reflux 1/2 heure, puis on distille à l'abri de l'humidité en éliminant une fraction de tête d'environ 100 ml.

Solutions de méthylates. Nous avons préparé les solutions de méthylates (environ 1 M) en dissolvant le sodium métal fraîchement coupé dans le méthanol anhydre. Elles sont conservées sous azote et prélevées par siphonnage ; nous les avons titrées avant chaque étude cinétique.

INa et $ClO_4Na$. INa (pour analyses, BAKER) est séché sur $P_2O_5$ dans un dessicateur et à l'abri de la lumière jusqu'à poids constant. $ClO_4Na$ (pour analyses, MERCK) est séché à l'étuve à 90°C, puis conservé sur $P_2O_5$ dans un dessicateur.

$CH_3I$ et $CH_3OTs$. L'iodure de méthyle (PROLABO) et le tosylate de méthyle (MERCK) sont distillés avant emploi. $CH_3OTs$ distillé est cristallin.

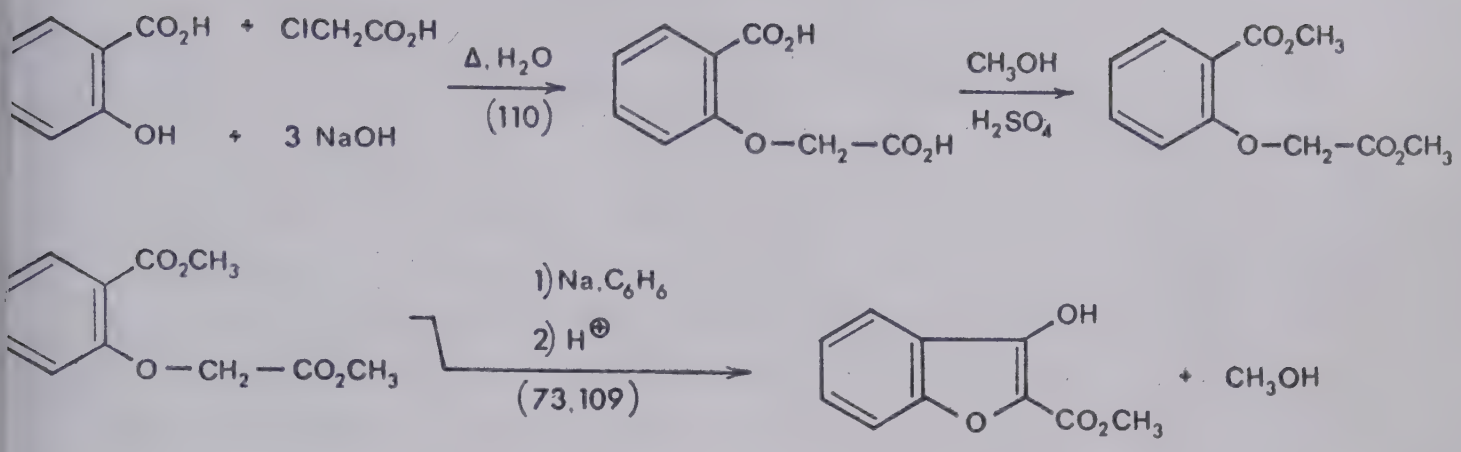
Composés β-dicarbonylés. Les composés β-dicarbonylés liquides : acétylacétone (FLUKA) acétylacétate de méthyle (FLUKA) trifluoro-acétylacétone (FLUKA) et trifluoro-acétylacétate d'éthyle (ALDRICH) ont été distillés avant emploi et leur pureté vérifiée par RMN et CPG.

La benzoylacétone (FLUKA), la thénoyltrifluoro-acétone (FLUKA) et le p-nitrophénol (FLUKA), dont la pureté a été vérifiée par RMN, ont été employés sans recristallisation.

Carbométhoxycoumaranone-3 (HCMe, 20 a)

Le HCMe n'est pas commercial. Sa synthèse a été effectuée en suivant la méthode décrite par BRANDSTRÖM et FORSBLAD (73) d'après FRIEDLANDER (109) et MEYER et DUCZMAL (110), pour l'homologue carboéthoxylé (HCEt 20 b).

La synthèse comprend trois étapes.




Première étape : voir réf. 110.

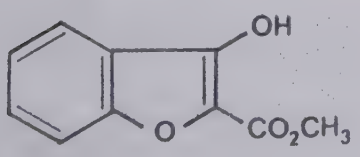
Deuxième étape : estérification de l'acide o-carboxyméthoxybenzoïque. La réaction est menée dans le méthanol anhydre (1 litre par mole de diacide de départ) en présence d'$H_2SO_4$ (100 ml par litre de méthanol). Au bout de 4 heures de reflux, le diacide a complètement disparu ; le mélange réactionnel est versé dans un grand excès d'eau froide et la phase organique récupérée. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther. Les phases éthérées sont jointes à la phase organique ; l'ensemble est lavé à l'eau, puis par une solution bicarbonatée, séché sur $SO_4Na_2$ et évaporé à sec. L'ester obtenu est recristallisé dans l'éther. pF : 51°C. Rendement : 75%.

Troisième étape : Nous avons employé le mode opératoire décrit pour la synthèse du HCEt (73,109) et du HCMe lui-même (109) ; toutefois, nous avons catalysé la réaction par quelques gouttes de MeOH anhydre et non par EtOH, afin d'éviter les réactions de transestérification qui conduiraient au HCEt. Le HCMe a été obtenu avec un rendement de 75%.

pF (éther) : 113-113,5°C

| Analyse élémentaire : | C | H | O |
|---|---|---|---|
| cal | 62,5% | 4,20% | 33,3% |
| trouvé | 62,7% | 4,30% | 33,46% |

RMN ($CCl_4$) - Le HCMe est isolé sous forme énolique pratiquement pure.




δ (ppm) : 3,98 (s,3,$CH_3$)
7-7,85 (m,4,H aromatique)
7,98 (s large,1,O-H)

I C-2 - Alcoylation préparative des composés β-dicarbonylés et du p-nitrophénol

I C-2-1 - Dérivés du HCMe et de $CH_3-CO-CH_2-CO_2CH_3$

a) HCMe (carbométhoxycoumaranone-3)

Dérivé O-méthylé : méthode 1 (diazométhane) (74)

A un léger excès de $CH_2N_2$ ($5,2\ 10^{-2}$ mole, préparé par action de KOH sur la nitrosométhylurée (III)) en solution éthérée froide (100 ml), on ajoute par petites quantités le HCMe ($5,0\ 10^{-2}$ mole ; 9,6 g) ; l'addition s'accompagne d'un dégagement d'azote. La solution est ensuite laissée 1 heure à température ambiante, puis l'éther évaporé. Le dérivé O-méthylé brut obtenu quantitativement est recristallisé dans le pentane. pF : 79-79,5°C.

- méthode 2 ($SO_4Me_2$)

Le HCMe (9,6 g $5,0\ 10^{-2}$ mole) est dissous dans 25 ml de DMSO tiède ; la solution est ajoutée progressivement à une suspension d'hydrure de sodium (1,2 g $5,0\ 10^{-2}$ mole) dans le DMSO (10 ml). Une fois le dégagement d'hydrogène terminé, on ajoute goutte à goutte le sulfate de méthyle (6,3 g $5,0\ 10^{-2}$ mole) et on laisse la réaction se poursuivre 5 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans un excès d'eau froide et extrait par un mélange éther-pentane.

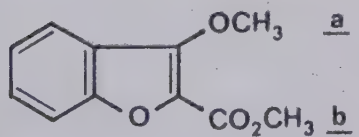
Rendement en produit brut : 88% (7,9 g)

pF (après recristallisation dans pentane) : 79°C

Caractéristiques du dérivé O-méthylé :

| Analyse élémentaire : | | C | H | O |
|---|---|---|---|---|
| | cal. | 64,07 | 4,89 | 31,04 |
| | trouvé | 63,85 | 4,89 | 31,10 |

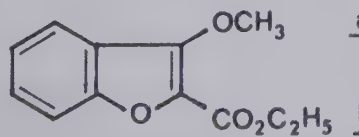
RMN ($CCl_4$) δ (ppm) : 4,22 (s,3,a)




3,90 (s,3,b)

7-7,8 (m,4,H aromatiques)

Nous avons également préparé l'éther méthylique du HCEt




4,17 (s,3,a)

1,42 (t,3) et 4,32 (q,2) : b

Dérivé C-méthylé

A une solution de méthylate de sodium préparé à partir de 120 ml de méthanol anhydre et 2,3 g (0,1 mole) de sodium, on ajoute par petites portions 19,2 g (0,1 mole) de HCMe. La suspension d'énolate de sodium ainsi formée est placée dans un ballon bicol à fond plat surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome et muni d'agitation magnétique. La solution est maintenue à 55-60°C et l'iodure de méthyle (35,5 g ; 0,25 mole) est ajouté par petites portions par l'ampoule à brome. Après quelques heures, la solution devient limpide ; on continue le chauffage jusqu'à ce que toute la base soit consommée ; le mélange réactionnel est concentré des 2/3 et versé dans de l'eau légèrement acide, froide (5°C). La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther ; les phases éthérées sont lavées à l'eau, avec des solutions aqueuses de bicarbonate et de thiosulfate (élimination de l'iode) de sodium, séchées sur $SO_4Na_2$ et évaporées à sec.

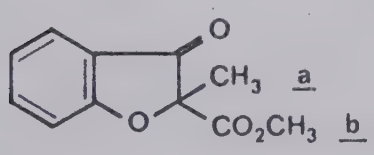
On obtient 18,5 g (rendement : 91%) de produit brut. pF : 73-73,5°C après deux recristallisations dans un mélange éther-pentane 30-70).

| Analyse élémentaire : | C | H | O |
|---|---|---|---|
| calc. | 64,07 | 4,89 | 31,04 |
| trouvé | 64,25 | 4,90 | 31,22 |

RMN ($CCl_4$) $\delta$ (ppm) : 1,66 (s,3,a)

3,69 (s,3,b)

6,95-7,80 (m,4,H aromatique)




b) $\underline{CH_3}-\underline{CO}-\underline{CH_2}-\underline{CO_2}\underline{CH_3}$

Ether méthylique

L'éther méthylique a été préparé par action de l'orthoformiate de méthyle (112).

A un mélange équimoléculaire de 11,6 g d'acétylacétate de méthyle et de 11,2 g d'orthoformiate de méthyle, on ajoute 0,1 g de $FeCl_3$. Le mélange réactionnel s'échauffe. Après une nuit à température ambiante, l'éther d'énol est directement distillé.

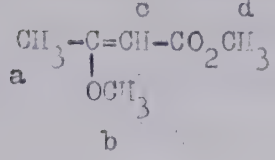
Eb 70-72°C/19 mm Hg Poids :10,5 g. Rendement : 80%

RMN ($CCl_4$) $\delta$ (ppm) : 2,43 (s,3,a)

4,92 (s,1,c)

3,58 s,3 b et d

3,60 s,3



<u>α-méthyl-acétylacétate de méthyle</u>. Se reporter au procéd général de C-méthylation : page 77.

I C-2-2 - <u>p-nitroanisole</u>

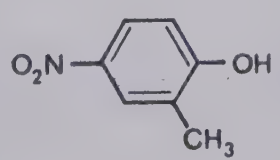
La synthèse du p-nitroanisole a été réalisée dans des conditions très proches de celle de l'étude cinétique.

A une solution de 1,48 g ($1,05\ 10^{-2}$ mole) de p-nitrophénol dans 90 ml de méthanol anhydre, on ajoute 10 ml d'une solution normale de méthylate (soit $1,00\ 10^{-2}$ mole) et 4,47 ml de $CH_3I$ ($7,2\ 10^{-2}$ mole).

Après 48 heures à 50°C, le mélange réactionnel n'est pratiquement plus basique ; on le concentre au maximum, puis on le reprend à l'éther. La phase éthérée est lavée plusieurs fois avec une solution de $CO_3Na_2$ 10%, puis à l'eau, les diverses phases aqueuses étant elles-mêmes extraites deux nouvelles fois à l'éther selon le procédé d'extraction en cascades.

Les phases éthérées sont jointes, séchées sur $SO_4Na_2$ et évaporées ; on obtient 1,22 g de p-nitroanisole caractérisé par RMN ($CDCl_3$ $\delta$ (ppm) : 3,87 (s,3,$OCH_3$) et IR (nujol ; $\nu$ = 1018 $cm^{-1}$, éther).

Les phases aqueuses sont réunies, concentrées, acidifiées (il se forme un précipité), puis extraites à l'éther. Après séchage et évaporation la phase éthérée donne 0,30 g de p-nitrophénol (environ 20% de la quantité initiale). Il a été vérifié par RMN ($CDCl_3$ tiède) qu'il n'y avait pas de méthylphénol.




Le rendement non quantitatif et la récupération d'une partie du p-nitrophénol s'expliquent par la réaction compétitive de méthanolyse de $CH_3I$ (voir page 27).

## I C-2-2 - Réaction de C-méthylation des composés β-dicarbonylés

### a) Mode opératoire général

On prépare une solution environ 0,5 M du composé β-dicarbonylé à alcoyler dans le méthanol anhydre, à laquelle est ajoutée un équivalent de méthylate de sodium en solution méthanolique concentrée. L'iodure de méthyle est ajoutée en excès de 25% lorsque l'énolate est réactif (acétylacétone, benzoylacétone, acétylacétate de méthyle, carboéthoxycyclopentanone), de 200% dans le cas des composés β-dicarbonylés fluorés. Le mélange réactionnel est placé dans un bain à 50°C. L'avancement de la réaction est suivi par dosage alcalimétrique de la base restante.

Lorsque la réaction est terminée*, le mélange réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif et repris par l'éther ; la phase éthérée est lavée à l'eau, rapidement à la soude 0,1 N pour éliminer la dicétone qui n'aurait pas réagi (sauf dans le cas des composés fluorés qui sont trop acides et dont les produits de C-méthylation risqueraient d'être entraînés eux aussi) ; puis de nouveau l'eau, chaque phase aqueuse étant elle-même extraite deux fois à l'éther selon le procédé d'extraction en cascades. Après séchage sur $SO_4Mg$, l'éther est filtré, évaporé et le résidu distillé.

### b) Produits obtenus, points d'ébullition et rendements

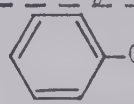
| Produit de départ | Produit obtenu | Eb °C/mmHg observé | Eb °C/mmHg litt. | Rendement |
|---|---|---|---|---|
| 24 | $CH_3COCHCO_2CH_3$ (CH₃) | 71-74°C (18-20 mmHg) | | 64%(dist) |
| 28 | $CH_3COCHCOCH_3$ (CH₃) | 73-75°C (30 mmHg) | 170°C[113] | 60%(brut) |
| 26 | $PhCOCHCOCH_3$ (CH₃) | 139-142°C (13 mmHg) | 150-152°C[114] (20 mmHg) | 75%** (dist) |
| 30 | $H_3CCO_2C(CH_2)_3CO_2CH_3$ (CH₃) | 125-126°C (23 mmHg) | | 85%(dist) |

* Environ 24 heures pour les énolates les moins réactifs

** Concentration initiale 2 M en énolate

| Produit de départ | Produit obtenu | Eb °C/mmHg observé | Eb °C/mmHg litt. | Rendement |
|---|---|---|---|---|
| 29 | $CF_3COCHCOCH_3$ (CH$_3$) | vers 120°C* (760 mmHg) | 123°C (98) (755 mmHg) | 5 à 10% (dist) |
| 25 | $CF_3COCHCO_2C_2H_5$ (CH$_3$) | 55,5-58°C (28 mmHg) | 57,8°C (115) (26 mmHg) | 60% (brut) |

c) Identification des produits d'alcoylation

I) $CH_3-CO-CH(CH_3)-CO-CH_3$,  $-CO-CH(CH_3)-CO-CH_3$ et $CH_3-CO-CH(CH_3)-CO_2CH_3$ ont été caractérisés par leur spectre RMN dans le tétrachlorure de carbone (tableau page suivante).

II) ∝-méthyl-adipate de méthyle.

Analyse élémentaire :

| | C | H |
|---|---|---|
| calc. | 57,74 | 8,55 |
| trouvé | 57,49 | 8,58 |

IR (Film liquide) : >C = O ester : 1732-1738 $cm^{-1}$ (bande large)
Pas de bande >C = O cétonique

RMN ($CCl_4$) δ (ppm) :

$CH_3-CO-\underset{\underset{a}{}}{\underset{|}{CH}}(CH_2)_3-\underset{c}{CO_2CH_3}$ (CH$_3$ b)

3,60 (s,6,a et c)
1,13 (d,3,b)

III) ∝-méthyl-trifluoroacétylacétate de méthyle.

Ne disposant que de faibles quantités de trifluoroacétylacétate d'éthyle, nous n'avons pas pu obtenir son produit de méthylation en quantité suffisante pour permettre une bonne purification par distillation ; aussi, l'interprétation des spectres RMN est-elle difficile.

---

* Dérivé cuivrique : pF (non recrist.) 165°C ; litt.(98) : 170,4-171,9°C (recrist.)

RMN de l'α-méthylacétylacétone, de l'α-méthylbenzoylacétone et de l'α-méthylacétylacétate de méthyle.

$$CH_3(1)-CO-CH(3)(CH_3)-CO-R$$

| | | $CH_3COCH(CH_3)COCH_3$ | | $PhCOCH(CH_3)COCH_3$ | | $CH_3COCH(CH_3)CO_2CH_3$ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (c) | (e) | (c) | (e) | (c) | (e) |
| $_1CH_3$ | observé ($CCl_4$) | 2,13 (s) | 2,07 (s) | 2,05 (s) | nl | 2,14 (s) | nl |
| | littérature * (liquide pur) | 2,17 | 2,08 | 2,17 | | | |
| $_3CH$ | observé ($CCl_4$) | 3,62 (q) | — | 4,40 (q) | — | 3,41 (q) | — |
| | littérature * (liquide pur) | 3,80 | — | 4,60 | — | | — |
| $_3C-CH_3$ | observé ($CCl_4$) | 1,26 (d) | 1,84 (s) | 1,37 (d) | nl | 1,25 (d) | nl |
| O—H | observé *** ($CCl_4$) | | 15,28 | | 16,4 | | nl |
| Autres, observé ($CCl_4$) | | | | H aromatiques entre 7,1 et 8,1 | | $CH_3$ ester 3,66 (s) | |
| % forme énolique | observé ($CCl_4$) | 30% | | < 5% | | proche de 0% | |
| | littérature * (liquide pur) | 28% | | 4% | | * * | |

(c) forme cétonique (e) forme énolique nl : non localisé

* réf. 116

** éthyl-acétylacétate d'éthyle: ~ 1% de forme énolique (liquide pur (76))

*** indicatif, le déplacement chimique variant avec la concentration

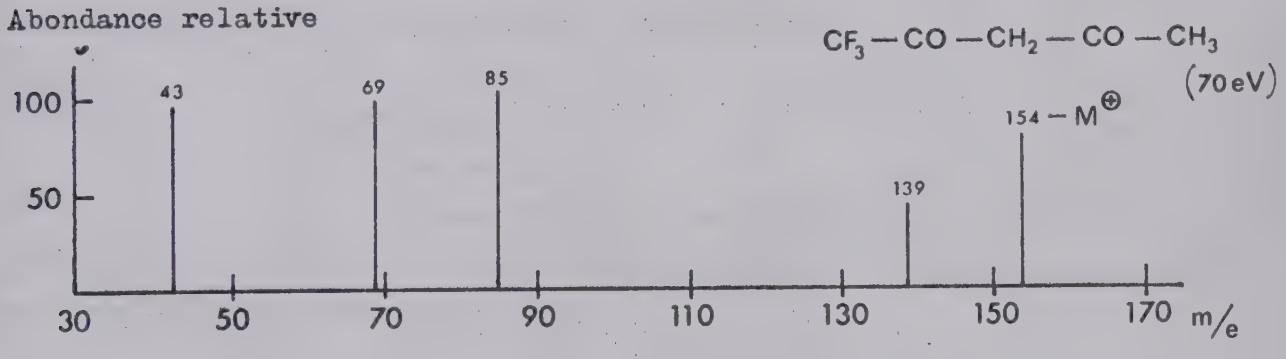
Ce produit de méthylation s'est révélé identique en CPG à l'α-méthyl-trifluoroacétylacétate d'éthyle préparé indépendamment, par condensation de CLAISEN entre $CF_3-CO_2C_2H_5$ et $CH_3-CH_2-CO_2C_2H_5$ (115), ce qui confirme sa structure

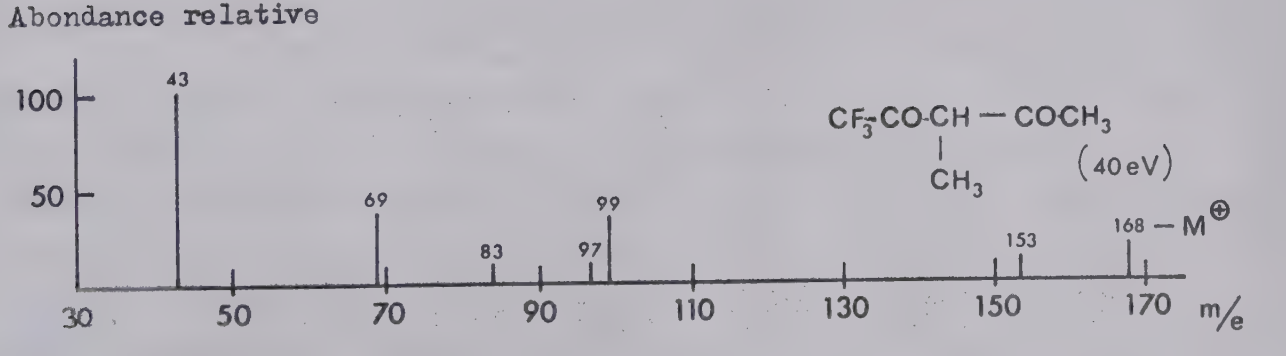
$$CF_3-CO_2C_2H_5 + \overset{CH_3}{\underset{|}{CH_2}}-CO_2C_2H_5 \xrightarrow{Na} CF_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5 + C_2H_5ONa$$

IV) α -méthyl-trifluoroacétylacétone.

L'α-méthyl-trifluoroacétylacétone, obtenue en très faible quantité, contient des impuretés volatiles, visible en CPG, même après distillation et le spectre RMN est difficilement interprétable.

Sa structure a pu être prouvée par spectrométrie de masse. Les données de la littérature concernant les spectres de masse de l'acétyl-acétone, la benzoylacétone, et de leurs dérivés méthylés (117,118,119) nous ont permis d'interpréter sans difficultés les pics obtenus avec la trifluoroacétylacétone et son produit de méthylation.



| $CF_3-CO-CH_2-CO-CH_3$ | |
|---|---|
| 43 | $CH_3-CO^{\oplus}$ |
| 69 | $CF_3^{\oplus}$ |
| 85 | $CH_3-CO-CH_2-CO^{\oplus}$ |
| 139 | $CF_3-CO-CH_2-CO^{\oplus}$ |

| $CF_3-CO-CH(CH_3)-CO-CH_3$ | |
|---|---|
| 43 | $CH_3-CO^{\oplus}$ |
| 69 | $CF_3^{\oplus}$ |
| 97 | $CF_3-CO^{\oplus}$ |
| 99 | $CH_3-CO-CH(CH_3)-CO^{\oplus}$ |
| 153 | $CF_3-CO-CH(CH_3)-CO^{\oplus}$ |

On remarque que les dicétones fluorées ne donnent pas de réarrangement de Mc LAFFERTY (pic à M-42 après expulsion de cétène). SCHAMP et VANDEWALLE (117) ont établi un parallèle entre le pourcentage de forme énolique des β-dicétones et l'importance, en spectrométrie de masse, du réarrangement de Mc LAFFERTY : celui-ci devient d'autant plus rare que la tendance à l'énolisation de la dicétone est grande ; le pourcentage de forme énolique est particulièrement élevé (76,98) pour les dicétones fluorées et l'absence de pic à M-42 n'est donc pas surprenante.

d) Remarques

O-alcoylation :

Aucun produit de O-alcoylation n'a pu être décelé, que ce soit par analyse CPG des produits d'alcoylation bruts ou sur les spectres RMN des produits distillés.

Di-C-alcoylation :

Les réactions de synthèse étant conduites sans excès de composé β-dicarbonylé par rapport à la base mise en jeu, une faible proportion de produit de di-C-alcoylation (environ 5%) a été délée dans la méthylation de $CH_3-CO-CH_2-CO-CH_3$ et $CH_3-CO-CH_2-CO_2CH_3$. Ces produits ont été identifiés par comparaison (CPG, RMN) avec des échantillons authentiques préparés par méthylation en milieu aprotique selon les méthodes de BLOOMFIELD (120) et de MARSHALL et CANNON (121).

αα-diméthylacétylacétone $CH_3-CO-C(CH_3)_2-CO-CH_3$ Eb 92-93°C/50 mmHg litt.(120) 168-172°C/760 mmHg

RMN ($CCl_4$) δ(ppm) :

1,27 (s,6, $H_3C\diagup C \diagdown CH_3$ )

2,03 (s,6,$CH_3$ acétyl)

$\alpha\alpha$-diméthylacétylacétate de méthyle  Eb 75-77°C/22 mmHg

$CH_3-CO-C(CH_3)_2-CO_2CH_3$

RMN ($CCl_4$) $\delta$ (ppm) :

1,29 (s,6, $C(CH_3)_2$)

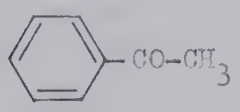
2,08 (s,3,$CH_3$ acétyl)

3,69 (s,3,$CH_3$ ester)

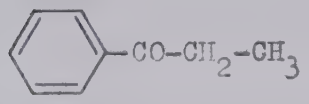
Sous-produits de coupure alcaline :

L'alcoylation de la benzoylacétone donne, à côté du produit $\alpha$-méthylé attendu, de l'acétophénone, du benzoate de méthyle et de la propiophénone provenant de la coupure alcaline de $Ph-CO-CH_2-CO-CH_3$ et de $Ph-CO-CH(CH_3)-CO-CH_3$ (voir partie théorique). Ces produits, identifiés par comparaison en RMN et CPG avec des échantillons commerciaux, deviennent prépondérants lorsqu'on opère à forte dilution en énolate.

RMN ($CCl_4$) $\delta$(ppm) :

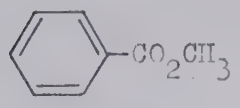


acétophénone  2,48 (s,3,$CH_3$)

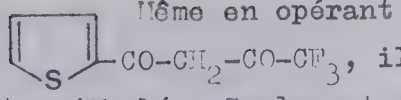


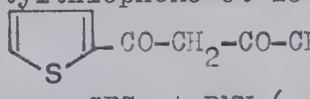
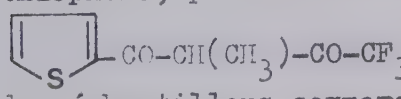
propiophénone  2,88 (q,2,$CH_2$)

1,17 (t,3,$CH_3$)

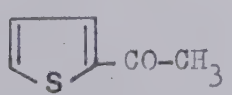


benzoate de méthyle  3,82 (s,3,$CH_3$)

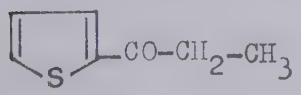


Même en opérant à très forte concentration en énolate de $CO-CH_2-CO-CF_3$, il n'a pas été possible d'obtenir le produit $\alpha$-méthylé. Seuls ont été isolés l'acétylthiophène et le propionylthiophène, provenant de la coupure de  et de  et identifiés par CPG et RMN (comparaison avec des échantillons commerciaux).

RMN ($CCl_4$) $\delta$ (ppm) :



2,44 (s,3,$CH_3$)



2,88 (q,2,$CH_2$)

1,18 (t,3,$CH_3$)

I C-3 - Cinétiques

Les vitesses de réaction sont déterminées à partir du dosage alcalimétrique de la base restante (énolate) en fonction du temps, sur des prises d'essai.

Dans une fiole jaugée (habituellement de 50 ou 100 ml) partiellement remplie de méthanol anhydre, on ajoute dans l'ordre le composé β-dicarbonylé, INa ou $ClO_4Na$ s'il y a lieu, la solution, environ 1 M de $CH_3O^{\ominus}Na^{\oplus}$ et $CH_3I$. Après dissolution des composés, on complète en méthanol anhydre jusqu'au volume désiré.

Pour faciliter les prises d'essai à des temps différents, la solution est répartie, par portions de 5 ou 10 ml habituellement, dans plusieurs tubes à essai étanches fermés par un bouchon à vis. Ceux-ci sont plongés dans un bain thermostaté (thermostat HAAKE R21) à la température désirée (± 0,05°C). La première prise d'essai est effectuée au bout de 15 minutes, temps qui correspond à la stabilisation du mélange réactionnel à la température du bain. Le contenu du tube à essai est versé dans un excès d'acide et titré en retour par de la soude. Le dosage est réalisé soit en présence d'indicateur coloré - indicateur de MORTIMER : vert de bromocrésol + rouge de méthyle, pH de virage 5,1 - soit potentiométriquement dans le cas des composés β-dicarbonylés acides (composés fluorés) - Potentiograph E436 METROHM).

Le temps correspondant au prélèvement de la première prise d'essai est choisi comme temps zéro.

Les symboles suivants ont été utilisés :

- a et b concentration au temps zéro de l'énolate et de l'iodure de méthyle (moles/litre)
- a - x et b - x : concentration au temps t (minute)
- $k_{exp}$ = constante de vitesse de la réaction (l/mol.mn)

La constante de vitesse de la réaction du second ordre est donnée par l'expression :

$$k_{exp} = \frac{2,3}{t(b-a)} \log \frac{a}{b} \frac{b-x}{a-x}$$

Une étude cinétique comprend neuf prises d'essai. La courbe $\log \frac{a}{b} \frac{b-x}{a-x}$ est tracée en fonction du temps et, d'après la pente de la droite obtenue, la constante de vitesse $k_{obs}$ est déterminée. L'application de la méthode des moindres carrés, effectuée sur calculatrice DIEHL algotronic, nous a donné des valeurs de $k_{exp}$ identiques à 2-3% près aux valeurs trouvées graphiquement ; la déviation standard est inférieure à 0,02 sauf pour le HCMe où elle peut atteindre 0,07 ; Cette moindre précision résulte certainement des opérations d'extraction (voir ci-dessous).

Cas du HCMe. En raison de la sensibilité de ce β-céto-ester à l'hydrolyse, il est nécessaire de l'extraire juste après avoir versé la prise d'essai dans l'eau acide. Nous avons adopté le mode opératoire suivant, peu différent de celui de FORSBLAD (74).

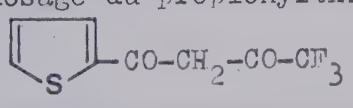
La phase aqueuse est extraite immédiatement une première fois par 20 ml, puis deux fois consécutives par 10 ml de tétrachlorure de carbone distillé préalablement. Les diverses phases organiques sont elles-mêmes lavées deux fois par 10 ml d'eau selon le procédé d'extraction en cascade. Les phases aqueuses sont réunies et l'acidité en excès dosée par la soude décinormale en présence d'indicateur de MORTIMER.

Cette méthode a été testée sur des solutions connues d'énolates ; il a été vérifié également que la présence de produits O- et C-méthylé ne faussait pas les résultats.

Cas de la thénoyltrifluoro-acétone : voir "analyses en chromatographie en phase gazeuse".

I C-4 - Analyses en chromatographie en phase gazeuse (CPG)

La CPG a été utilisée pour les analyses quantitatives suivantes :

- mesure des rapports produit C-alcoylé/éther d'énol (C/O)
- dosage du propionylthiophène dans la réaction d'alcoylation de 
- dosage du benzoate de méthyle et de la propiophénone provenant de la décomposition alcaline de $Ph-CO-CH(CH_3)-CO-CH_3$

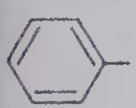
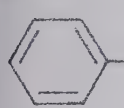
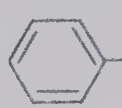
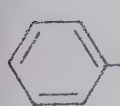
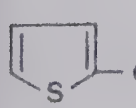
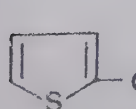
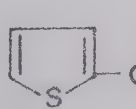
La CPG a également été utilisée, sur le plan qualitatif, pour identifier les produits des diverses réactions d'alcoylation.

I C-4-1 - Conditions de l'analyse CPG

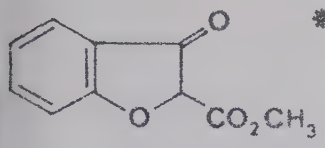
Les analyses CPG ont été réalisées sur un appareil PERKIN ELMER, modèle F11, à ionisation de flamme d'hydrogène. Le gaz vecteur est l'azote ; les conditions dans lesquelles elles ont été effectuées sont résumées dans le tableau p. 86-87.

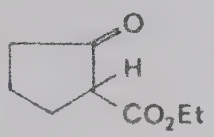
- Colonne A - Colonne de silicone SE 30 sur Chromosorb W HMDS (80-100 mesh) à 15% d'imprégnation (colonne de 1/8", longueur 2 mètres).
- Colonne B - Colonne de carbowax CW 1540 sur Chromosorb W HMDS (80-100 mesh) à 10% d'imprégnation (1/8", 2 mètres)

## Conditions de l'analyse CPG

| Composés | Colonne | $P_{N_2}$ (bar) | T (°C) |
|---|---|---|---|
| $CH_3-CO-CH_2-CO_2CH_3$ et produits de méthylation | A | 1,15 | 104 |
| $CH_3-CO-CH_2-CO-CH_3$ et produits de méthylation | B | 1,0 | 110 |
| $CF_3-CO-CH_2-CO-CH_3$<br>$CF_3-CO-CH(CH_3)-CO-CH_3$ | B | 0,5 | 75 |
| $CF_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$<br>$CF_3-CO-CH(CH_3)-CO_2C_2H_5$ | B | 0,5 | 75 |
|  <br> | B | 1,8 | 160 |
|  ,  <br>  | B ou A | 1,15<br>1,15 | 130<br>145 |
|  | A | 1,6 | 150 |
|  ,  | A | 1,6 | 125 |

## Conditions de l'analyse CPG (suite)

| Composés | Colonne | $P_{N_2}$ (bar) | T (°C) |
|---|---|---|---|
|  * et produits de méthylation | A | 1,2 | 200 |
| $CH_3O\ CO-CH(CH_3)-(CH_2)_3-CO_2CH_3$ * | B | 1,4 | 141 |

* Le HCMe et  se décomposent en chromatographie et donnent plusieurs pics

I C-4-2 - Rapports C/O alcoylation

Les rapports C/O alcoylation ont été mesurés en fin de réaction (au moins 80% d'avancement)

a) Extraction des produits de méthylation

$CH_3-CO-CH_2-CO_2CH_3$ - En fin de réaction, le mélange réaction (50 ml) est versé dans une solution aqueuse à demi saturée de chlorure de sodium (40 ml), puis extrait immédiatement par un mélange éther-pentane 90-10. L'addition de NaCl à la phase aqueuse et de pentane à l'éther permet une démixtion rapide qui est nécessaire pour éviter l'hydrolyse partielle des produits de méthylation.

La phase aqueuse est extraite de nouveau 3 fois par 10 ml d'éther ; les diverses phases éthérées sont elles-mêmes lavées une première fois par 5 ml d'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, selon le procédé d'extraction en cascades.

Les phases éthérées sont réunies, séchées sur $SO_4Na_2$, filtrées, concentrées puis analysées en CPG. La méthode d'extraction a été testée sur des mélanges connus de dérivés O- et C-méthylés.

HCMe - Le HCMe se décompose dans l'injecteur et donne de nombreux pics fantômes sur le chromatogramme ; il est nécessaire de s'en débarrasser pour évaluer avec précision les rapports C/O.

Le mélange réactionnel en fin de réaction (20 ml) est concentré des 3/4, lentement, à froid, à l'évaporateur rotatif ; puis versé dans 20 ml d'eau froide contenant un très léger excès (5 à 10%) d'acide chlorhydrique.* La phase aqueuse acide est immédiatement extraite quatre fois par 10 ml d'un mélange éther-pentane 1/4 en volume. Chaque phase aqueuse organique est lavée par 10 ml d'une solution de $CO_3Na_2$ 5% pour éliminer le HCMe n'ayant pas réagi, puis par trois fois 10 ml d'eau, selon le procédé

---

* Si le milieu n'est pas acide, la démixtion est trop lente et le produit de C-méthylation, très sensible à l'hydrolyse alcaline, se décompose partiellement en méthylcoumaranone (voir réf. 73,74), heureusement reconnaissable en CPG

d'extraction en cascades. Toutes ces opérations sont réalisées à froid ($\sim$ 5°C). Les phases organiques sont jointes, séchées sur $SO_4Na_2$, filtrées et concentrées avant d'être analysées en CPG. La méthode d'extraction a été testée sur des mélanges connus de HCMe et de ses dérivés méthylés.

b) Méthode de dosage

Nous avons choisi la méthode de dosage par mesure des hauteurs de pics par rapport à la ligne de base (122).

Cette méthode se décompose en deux parties :

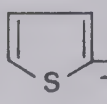
- On construit une courbe d'étalonnage en injectant des mélanges de dérivé C-méthylé et O-méthylé en quantité connue $m_{EC}$ et $m_{EO}$ ; on mesure les hauteurs de pics $H_{EC}$ et $H_{EO}$ correspondantes et on trace la courbe $\frac{m_{EC}}{m_{EO}} = f(\frac{H_{EC}}{H_{EO}})$. Sur un intervalle raisonnable de valeurs, cette courbe est une droite.

- On mesure les rapports $H_{EC}/H_{EO}$ sur les différents échantillons à analyser et on se reporte à la droite étalon pour en déduire $m_{EC}/m_{EO}$.

c) Précision des mesures

La méthode de dosage utilisée est très précise et les valeurs de $H_{EC}/H_{EO}$ observées pour un même échantillon varient au plus de 2% d'une injection à l'autre.

La principale cause d'erreur vient de la décomposition des produits à analyser en cours d'extraction. D'après les tests effectués sur des mélanges témoins, nous estimons que l'erreur sur les valeurs mesurées ne doit pas être supérieure à 5%.

I C-4-3 - Alcoylation de  -$CO-CH_2-CO-CF_3$. Dosage du propionylthiophène

a) Extraction du produit

Les dosages sont réalisés sur des mélanges réactionnels de 50 ml laissés 6 h.30 ou 15 h.50 dans un thermostat à 50°C. Au moment choisi, le mélange réactionnel est refroidi aux alentours de 0°C, puis lentement concentré à froid à l'évaporateur rotatif jusqu'au cinquième de son volume. On ajoute 15 ml de soude décinomale et on laisse agiter 5 minutes à température ambiante afin d'être sûr que tout le produit de C-méthylation est transformé en propionylthiophène (coupure alcaline).

La phase aqueuse alcaline est extraite par 20 ml, puis par 2 fois 10 ml d'éther et les phases éthérées lavées 2 fois par 5 ml d'eau selon le procédé d'extraction en cascades. Les phases éthérées sont réunies, séchées puis concentrées très lentement à l'évaporateur rotatif à 0°C. Nous avons vérifié qu'il n'y a pas perte de produit durant cette opération.

b) Dosage (par étalonnage interne)

A l'échantillon à analyser, on ajoute une quantité connue d'isobutyrophénone étalon.

Le rapport poids de propionylthiophène/poids d'isobutyrophénone est déterminé en mesurant les hauteurs de pics sur le chromatogramme et en se reportant à une droite d'étalonnage.

I C-4-4 - Etude de la coupure alcaline de $CH_3$-CO-CH($CH_3$)-CO-Ph

Une solution (5 ml) d'$\alpha$-méthylbenzoylacétone 0,1 M et de $MeO^{\ominus}Na^{\oplus}$ 0,09 M est laissée 3 h.30 à 35°C. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un excès d'eau, extrait plusieurs fois à l'éther, les phases éthéréos lavées à l'eau selon le procédé habituel. Les phases éthéréos sont réunies, séchées, filtrées et concentrées lentement à l'évaporateur rotatif à 0°C.

La méthode de dosage CPG choisie est celle de la mesure des hauteurs de pics déjà décrite.

I C-4-5 - Analyse des mélanges réactionnels bruts

Lorsque la réaction n'est pas conduite en présence de sel, il est possible d'analyser les mélanges réactionnels simplement après concentration et sans extraction préalable. Nous avons ainsi pu vérifier que, mises à part les réactions HCMe + $CH_3I$ et $CH_3$-CO-$CH_2$-$CO_2CH_3$ + $CH_3OTs$, les produits de O-alcoylation étaient absents dans tous les autres cas étudiés.

I C-5 - Etude de la coupure alacaline des composés $\beta$-dicarbonylés en spectroscopie UV

Les solutions alcalines de composés $\beta$-dicarbonylés dans le méthanol (les proportions respectives de base et d'énol sont indiquées dans le tableau de la page 45) sont placées dans le thermostat à température désirée. Au bout de 5 heures, le mélange réactionnel est ramené à température

ambiante. On effectue un prélèvement que l'on dilue, dans une solution méthanolique $10^{-2}$ M en méthylate, jusqu'à concentration théorique en énolate 0,5 $10^{-4}$ M. L'énolate est suffisamment stable, dans ces conditions, pour permettre la lecture au spectrophotomètre.

Le spectre obtenu est comparé à un spectre témoin d'où l'on déduit le pourcentage d'énolate disparu.

SPECTRES UV - (enregistrés sur un spectrophotomètre UV CARY 15 ou sur un spectrophotomètre UNICAM SP 1800).

Maximum d'absorption des énolates de sodium ($0,5\ 10^{-4}$ M) des divers composés $\beta$-dicarbonylés dans le méthanol anhydre $10^{-2}$ N en méthylate de sodium T = 25°C.

| Composés | $\lambda$ (nm) | $\varepsilon$ | Composés | $\lambda$ (nm) | $\varepsilon$ |
|---|---|---|---|---|---|
| $COCH_2COCH_3$ (a) | 293 | 17 900 | $CH_3COCH(CH_3)COCH_3$ (b) | 310 | 8 600 |
| $COCH_2COCH_3$ | 325<br>239 | 18 000<br>8 200 | $PhCOCH(CH_3)COCH_3$ | 327<br>240 | 13 800<br>4 900 |
| $_3COCH_2COCH_3$ | 294 | 13 700 | $CF_3COCH(CH_3)COCH_3$ (c) | vers 315 | ~ 7 000 |
| $_3COCH_2CO_2C_2H_5$ | 272 | 13 700 | HC Me | 255<br>290<br>298<br>330 | 14 000<br>10 000<br>11 200<br>14 500 |
| $COCH_2COCF_3$ | 342<br>267 | 23 600<br>12 800 | $CH_3COCH(CH_3)CO_2CH_3$ | 286 | |

(a) dans la soude aqueuse 0,1 N $\lambda_{max}$ = 293 nm $\varepsilon_{max}$ = 24000 litt[101] : 294,24000

dans le THF[8] $\lambda_{max}$ = 294 nm $\varepsilon_{max}$ = 17800

Le coefficient d'absorption varie énormément avec le solvant ; la présence d'eau semble déterminante ; ainsi l'addition d'un peu d'eau à la solution méthanolique de l'énolate suffit à faire passer le coefficient d'absorption de 17800 à plus de 22000. La même expérience, répétée sur le trifluoroacétylacétonate de sodium, a donné des résultats similaires.

(b) la valeur donnée pour $\varepsilon$ est sans doute légèrement trop faible du fait de la présence d'un peu de dérivé di-C-méthylé (4 à 5%)

(c) les valeurs de $\lambda$ et $\varepsilon$ ne sont qu'indicatives, en raison de la présence d'impuretés (solvants, $CF_3COCH_2COCH_3$)

# C H A P I T R E  II

## ALCOYLATION DE L'ENOLATE DE L'ACETYLACETATE D'ETHYLE DANS LE MONOGLYME

## II A - PARTIE THEORIQUE

### INTRODUCTION

Dans les solvants protoniques dissociants (MeOH, EtOH), les énolates de composés β-dicarbonylés réagissent à la fois sous forme de paires d'ions et d'ions dissociés solvatés. Dans les solvants aprotiques dipolaires (DMSO, HMPT), c'est l'anion dissocié, peu solvaté, qui est l'entité nucléophile prédominante.

Peu de travaux ont été consacrés à l'étude de l'alcoylation d'énolates de composés β-dicarbonylés en milieu aprotique non dissociant (ε faible) ; il nous a paru intéressant de le faire dans la mesure où l'on pouvait espérer que l'espèce nucléophile prédominante, sinon exclusive, y serait la paire d'ions. Nous avons étudié l'éthylation des énolates alcalins ($Li^{\oplus}$, $K^{\oplus}$, $Cs^{\oplus}$) et de tétrabutylammonium de l'acétylacétate d'éthyle dans le diméthoxyéthane (DME, monoglyme) solvant aprotique et de faible constante diélectrique ($\varepsilon = 7,2$) ; les réactifs alcoylants utilisés sont l'iodure, le bromure et le tosylate d'éthyle.

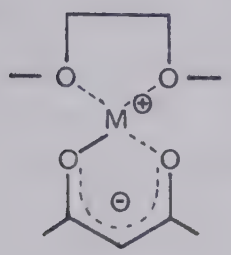
Parallèlement à ce travail, P. SARTHOU (thèse de troisième cycle) a étudié la réactivité de l'énolate de sodium vis-à-vis des différents réactifs alcoylants déjà cités, ainsi que la réactivité des énolates de sodium et de lithium vis-à-vis du sulfate d'éthyle, dans les mêmes conditions de solvant et de température.

### II A-1 - Choix des réactifs et du solvant

#### II A-1-1 - Choix du solvant

Le diméthoxyéthane a été choisi car, malgré son pouvoir dissociant faible ($\varepsilon = 7$), les anions y sont encore suffisamment nucléophiles,

sans doute (65,66) à cause de la forme complexée de la paire d'ions, par exemple :



Nous avons pu constater que dans le THF les vitesses de réaction et le pourcentage de O-alcoylation sont sensiblement plus faibles.

BRANDSTRÖM (56) avait déjà étudié l'alcoylation par $CH_3I$ des énolates alcalins de l'acétylacétate d'éthyle dans le tertiobutanol ; notre choix s'était donc porté en premier lieu sur ce solvant. Mais, des anomalies observées lors de la réaction de l'énolate de sodium avec le tosylate et le sulfate d'éthyle nous ont conduit à renoncer à ce solvant. Dans le premier cas, le rendement en produit d'alcoylation ne dépassait pas 70% ; dans le deuxième cas, il était nul malgré une consommation en base très rapide ; l'hypothèse d'une réaction d'élimination directe semble à exclure puisqu'elle ne se produit pas dans le THF ou le monoglyme. On peut envisager le mécanisme en deux étapes suivant :

$$(CH_3)_3COH + ASO_3C_2H_5 \underset{}{\overset{\text{Base}(?)}{\rightleftharpoons}} ASO_3C(CH_3)_3 \text{ (transestérification)}$$

$$ASO_3C(CH_3)_3 + \underset{\text{(énolate)}}{E^{\ominus}Na^{\oplus}} \longrightarrow ASO_3^{\ominus}Na^{\oplus} + (CH_3)_2C{=}CH_2 + \underset{\text{(énol)}}{EH} \text{ (élimination)}$$

II A-1-2 - Choix du composé β -dicarbonylé

L'acétylacétate d'éthyle a été choisi en raison de la grande nucléophilie de ses énolates et de la stabilité de ses produits de C- et O-alcoylation.

II A-1-3 - Choix des réactifs alcoylants

Les réactifs éthylants satisfont aux trois conditions suivantes :

- ils sont suffisamment réactifs
- ils donnent (tosylate et sulfate) des proportions notables de O-alcoylation
- ils ne donnent pas de réaction d'élimination.

Des essais préliminaires nous ont conduit à éliminer les réactifs n-butylants susceptibles de donner plus de O-alcoylation mais trop paresseux et les réactifs méthylants intéressants par leur grande réactivité mais qui orientaient trop vers la C-alcoylation.

II A-2 - Alcoylation de l'énolate de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme

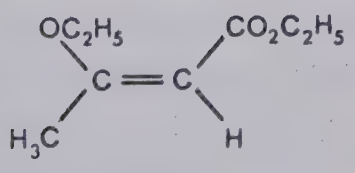
II A-2-1 - Ether d'énol : isomères cis et trans

Mise en évidence de trois produits de mono-alcoylation

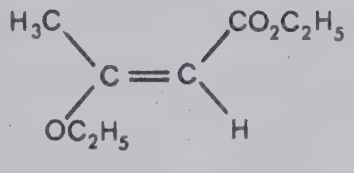
Dans les conditions utilisées (présence de $CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ dans le milieu), les produits de dialcoylation (CC et C+O) n'apparaissent pas en quantité notable.

Néanmoins, dans les réactions où se manifeste la O-éthylation, on constate en CPG la présence de trois pics : les pics des produits C- et O-alcoylés habituels et un troisième pic imparfaitement séparé du précédent (voir fig. 20, 21, 22, page 165 et suiv.)

A priori, deux structures isomères sont possibles pour l'éther d'énol : une forme cis 34 (groupements éthoxy et carbéthoxy du même côté de la double liaison) et une forme trans 35.



cis 34



trans 35

Le β-éthoxy-crotonate d'éthyle obtenu habituellement, par exemple par alcoylation de l'énolate par le sulfate ou le tosylate d'éthyle en milieu aprotique dipolaire (15,22) ou protonique (voir Chap. I de cette thèse) ou par action de l'orthoformiate d'éthyle sur l'acétylacétate (123) ou encore par action des ions éthylate sur le β-chlorocrotonate d'éthyle (124), est un composé cristallisé à pF net (124) ; son spectre RMN est simple et exclut la possibilité de coexistence de deux formes isomères (125). JONES et Coll. (124) lui ont assigné la structure trans 35.

L'éther d'énol cis 34 a été mis en évidence à plusieurs reprises :

- par KABACHNIK et Coll. (126) dans la réaction de l'énolate de sodium et du tétrafluoroborate de triéthyloxonium dans l'éther et par action du diazoéthane sur l'acétylacétate.

- par REUTOV et Coll. (22) en faisant agir le tosylate d'éthyle sur une solution très concentrée de l'énolate de lithium dans le HMPT ou le DMF.

On remarque que tous les facteurs qui favorisent l'existence de la paire d'ions (solvant non dissociant, sel de lithium à forte concentration) favorisent l'apparition du dérivé cis-O-éthylé. L'hypothèse selon laquelle le pic surnuméraire dans notre cas correspondait à l'éther d'énol cis paraissait donc raisonnable.

Identification de l'éther d'énol cis

L'obtention de 34 à l'état pur n'est pas décrit dans la littérature.[*] On le trouve toujours accompagné soit du produit de C-alcoylation, soit de 35, soit des deux à la fois.

La purification de 34 par CPG paraît également impossible, d'une part parce que 34 et 35 ont des temps de rétention très voisins, et d'autre part parce qu'il est difficile d'éviter une isomérisation cis → trans (34 → 35) sur la colonne ; les preuves de sa structure sont donc indirectes :

I) Le produit se décompose rapidement en milieu aqueux acide pour redonner l'acétylacétate d'éthyle ; il se comporte donc comme un éther d'énol (126).

---

[*] Par contre, en manipulant très précautionneusement, EISTERT (127) a obtenu, par action du diazométhane sur l'acétylacétone, l'éther méthylique cis à l'état pur.

II) Lorsque le produit est présent parmi les autres produits d'alcoylation, le spectre RMN de l'ensemble présente deux signaux à $\delta$ = 4,75 et $\delta$ = 1,98 ppm. REUTOV (22) a attribué ces signaux respectivement aux protons oléfinique et du groupe acétyle de 34. Pour plus de clarté, le tableau 15 reproduit les signaux RMN caractéristiques de l'acétylacétate et de ses produits de C- et O-alcoylation.

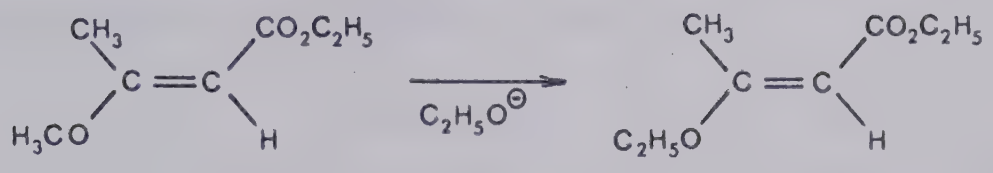
TABLEAU 15

| Composés | Déplacements chimiques en ppm ($CCl_4$) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | forme cetonique | | forme enolique | |
| | 1 | 3 | 1 | 3 |
| $CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ ⇌ $CH_3-C(OH)=CH-CO_2C_2H_5$ | 2,16 (s) | 3,28 (s) | 1,89 (s) | 4,83 (s) |
| $CH_3-CO-CH(C_2H_5)-CO_2C_2H_5$ ⇌ $CH_3-C(O-H)=C(C_2H_5)-CO_2CH_5$ | 2,14 (s) | 3,29 (t) | m | nl |
| | 1 | | 3 | |
| $CH_3-C(OC_2H_5)=CH-CO_2C_2H_5$ trans 22 | 2,25 | | 4,90 | |
| | lit t* 2,24 | | lit t* 4,86 | |
| cis 21 | vers 1,95 | | 4,75 | |
| | lit t* 1,98 | | lit t* 4,74 | |

* réf. 22 et 47 nl : non localisé m : marqué

III) En milieu éthanolique alcalin, le produit s'isomérise en 35. Les éthers d'énol de composés $\beta$-dicarbonylés sont des vinylogues d'ester, susceptibles de donner lieu à des réactions de transestérification ; nous avons vérifié (CPG) qu'en présence d'ions $EtO^{\ominus}$, l'éther méthylique 36 (trans) de l'acétylacétate d'éthyle - obtenu par action du chloroformiate

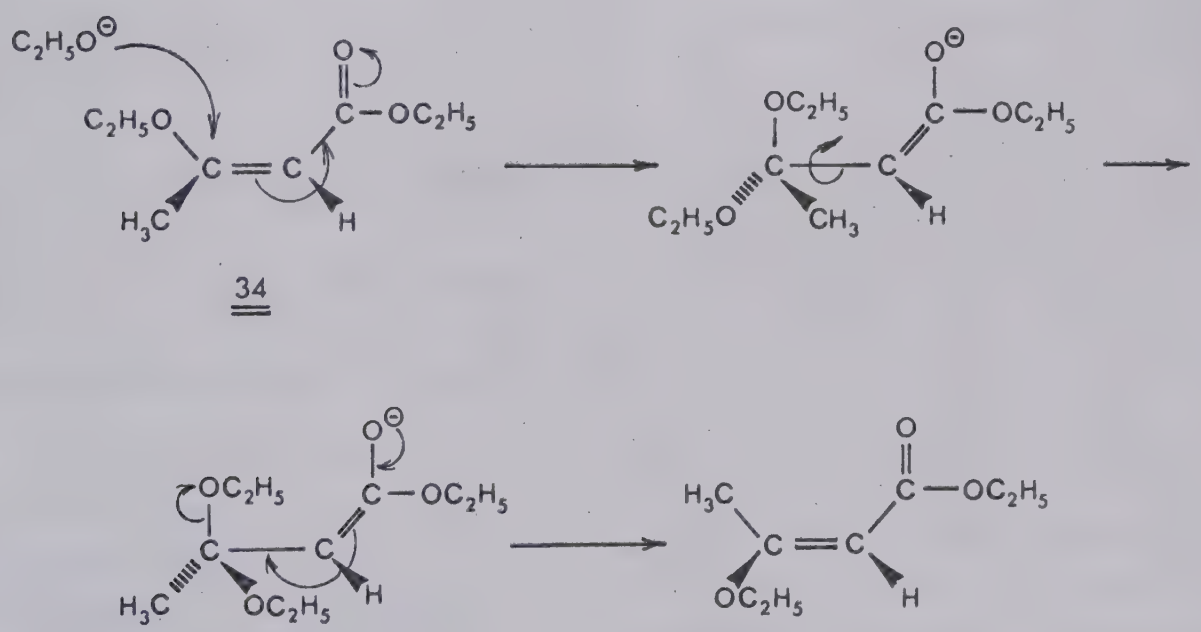
de méthyle sur l'acétylacétate d'éthyle - était transformé en éther éthylique 35 (trans)



36 35

Un traitement similaire appliqué au produit que l'on suppose être 34 l'isomérise en 35, ce qui confirme sa structure.

L'expérience a été réalisée sur le mélange des produits d'alcoylation de l'énolate de lithium par le tosylate d'éthyle dans le monoglyme, qui comporte 65% de produit C-alcoylé, 35% de 34, à l'exclusion de 35 (moins de 3%). Le mécanisme de l'isomérisation peut s'écrire de la façon suivante :



34

L'isomère trans de l'éther d'énol 35 de $CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ apparaît donc comme le plus stable thermodynamiquement, ce qui est conforme aux données de la littérature (110,113).

II A-2-2 - Rendements en produits d'alcoylation. Schéma réactionnel

Les rendements en produits d'alcoylation, calculés à partir de la base consommée, ont été évalués par dosage CPG pour les réactions suivantes (tableau 16, $E^{\ominus}$ symbolise l'énolate).

TABLEAU 16

| Réaction | Rendement (%) | T (°C) |
|---|---|---|
| $E^{\ominus}\ N^{\oplus}Bu_4 + C_2H_5I$ | 91 | 40 |
| $E^{\ominus}\ N^{\oplus}Bu_4 + C_2H_5Br$ | 99 | 40 |
| $E^{\ominus}\ N^{\oplus}Bu_4 + C_2H_5OTs$ | 93 | 40 |
| $E^{\ominus}\ K^{\oplus} + C_2H_5OTs$ | 97 | 40 |
| $E^{\ominus}\ Li^{\oplus} + C_2H_5I$ | 100 | |
| $E^{\ominus}\ Li^{\oplus} + C_2H_5OTs$ | 86 | 100 (avancement de la réaction 65%) |
| | 70 | 100 (avancement de la réaction 85%) |

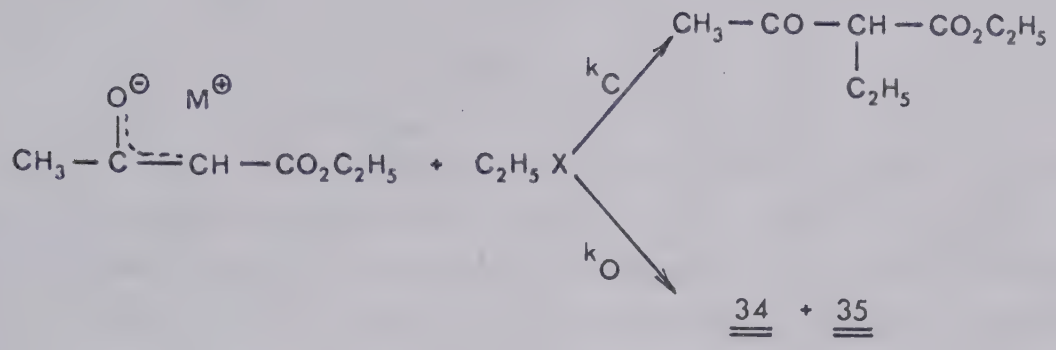
D'autre part, le rendement des réactions :

$$E^{\ominus}Na^{\oplus} + C_2H_5I \quad \text{et} \quad E^{\ominus}Na^{\oplus} + C_2H_5Br$$

était quantitatif dans le tertiobutanol.

Les rendements en produits d'alcoylation sont toujours supérieurs à 90% sauf pour la réaction énolate de lithium + tosylate d'éthyle. On peut donc raisonnablement exclure l'éventualité d'une réaction conurrente d'élimination. Les rendements un peu plus faibles obtenus avec l'énolate de lithium sont vraisemblablement la conséquence d'une légère dégradation des produits d'alcoylation : la faible nucléophilie de cet énolate impose en effet l'emploi de températures élevées et des temps de réaction assez longs.

Schéma réactionnel : on peut résumer dans le schéma suivant l'alcoylation des énolates alcalins et de tétrabutylammonium de $CH_3-CO-CH_2-CO_2Et$ dans les conditions utilisées.




N.B. : Dans la mesure où l'énolate réagit à la fois à l'état dissocié et sous forme de paire d'ions, chaque constante $k_C$ et $k_O$ est elle-même la combinaison linéaire des constantes de nucléophilie propres de chacun de ces deux espèces, selon l'équation d'ACREE $k = k_i + (1-\alpha)k_p$

II A-3 - Etude cinétique

II A-3-1 - Conditions de l'étude cinétique

Préparation des énolates

Les énolates alcalins ($Na^{\oplus}$, $K^{\oplus}$, $Cs^{\oplus}$) sont préparés par réaction de $CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ et des tertiobutylates correspondants dans t-BuOH anhydre ; la préparation de l'énolate de lithium est analogue mais se fait à partir de $EtO^{\ominus}Li^{\oplus}$ dans EtOH. Tous ces énolates sont obtenus avec une pureté supérieure à 98% (déterminé par alcalimétrie).

L'énolate de tétrabutylammonium a été préparé par la méthode de BRANDSTRÖM et Coll. (128) : l'acétylacétate d'éthyle (un équivalent) est versé dans une solution alcaline aqueuse très concentrée contenant un équivalent de sulfate de tétrabutylammonium et deux équivalents de soude ; par extraction au chloroforme, on obtient l'énolate de tétrabutylammonium. Sa pureté mesurée par alcalimétrie ne dépasse pas 85-87% et nous n'avons pu le faire cristalliser ; toutefois, les rendements en produits d'alcoylation, calculés par rapport à la base mise en jeu, sont pratiquement quantitatifs avec les trois réactifs éthylants. L'énolate est préparé en

solution aqueuse très alcaline et la principale impureté pourrait être le produit d'hydrolyse de $CH_3-CO-CH_2-CO_2Et$ 37

$$CH_3 - CO - CH_2 - CO_2^{\ominus} \quad N^{\oplus}Bu_4$$

37

Cinétiques

Les mélanges réactionnels sont préparés en dissolvant dans le monoglyme anhydre dans l'ordre l'énolate sec, une petite quantité de $CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ et le réactif alcoylant. En général les concentrations initiales en énolate et en acétylacétate sont respectivement de $5\ 10^{-2}$ et $1\ 10^{-2}$ M. $CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ est ajouté dans le milieu afin d'éviter au maximum les réactions de di-C- ou de C+O-alcoylation qui compliqueraient l'analyse des mélanges réactionnels.

Les cinétiques ont été conduites habituellement à 40°C ; l'énolate de lithium, assez inerte a été également étudié à température plus élevée : 79 et 100°C, tandis que l'alcoylation de l'énolate de tétrabutylammonium, très réactif, a été aussi suivie à température plus basse : 0°C.

La vitesse d'alcoylation globale est mesurée par dosage alcalimétrique de l'énolate restant ; les pourcentages des divers produits d'alcoylation sont déterminés par analyse CPG.

Effets de sel : nous avons également étudié l'effet de la présence d'un sel chimiquement inerte sur le comportement des énolates de lithium, sodium et potassium en ajoutant au mélange réactionnel les tétraphénylborates alcalins correspondants. Ces sels ont été choisis en raison de leur grande solubilité et parce que l'ion $Ph_4B^{\ominus}$ n'est pas nucléophile.

II A-3-2 - Résultats expérimentaux

a) Rapport éther d'énol cis-éther d'énol trans : O-cis/O-trans

Dans le tableau 17 figurent les rapports O-cis/O-trans pour les différents énolates alcalins dans leur réaction avec le tosylate d'éthyle.

On constate une diminution du rapport O-cis/O-trans lorsque la taille du cation associé à l'énolate augmente.

TABLEAU 17

Alcoylation des énolates alcalins et de tétrabutylammonium de l'acétylacétate d'éthyle par le tosylate d'éthyle dans le monoglyme. Rapport éther d'énol cis/éther d'énol trans

$C_{Enolate}$ = 0,05 M  $C_{EtOTs}$ = 0,02 M  T = 40°C

| | $Li^{\oplus}$ | $Na^{\oplus}$ (a) | $K^{\oplus}$ | $Cs^{\oplus}$ (b) | $N^{\oplus}Bu_4$ |
|---|---|---|---|---|---|
| O-cis / O-trans (c) | > 20 | 6 | 0,9 | 0,3 | traces de O cis |

(a) Déterminé par P. SARTHOU

(b) $C_{énolate}$ = 0,022 à 0,025 M (solution sursaturée)

(c) Précision 20%

Ces rapports ont été mesurés par analyse CPG ; les deux pics sont imparfaitement séparés (voir les chromatogrammes reproduits Fig. 21 et Fig. 22, pages 166-167 ). D'autre part, une légère isomérisation cis ⟶ trans peut se produire parfois, soit dans l'injecteur, soit sur la colonne d'où une petite surestimation possible de la proportion d'isomère trans ; les mesures ont été répétées plusieurs fois et on peut finalement estimer que l'erreur relative sur les valeurs obtenues ne dépasse pas 20%, ce qui laisse aux résultats obtenus toute leur signification.

Effets de sel : Les variations du rapport O-cis/O-trans pour l'énolate de potassium et l'énolate de sodium, lorsque l'alcoylation est conduite en présence du tétraphénylborate alcalin correspondant, sont portées sur les tableaux 20 et 21 (page 107) ; pour un même cation, la proportion d'éther d'énol cis augmente lorsque la réaction est conduite en présence de tétraphénylborate ; pour une même concentration en $Ph_4B^{\ominus}\ M^{\oplus}$ (0,025 M) la disparition de l'isomère trans est quasi totale pour le sel

de sodium ; elle n'est que partielle pour l'énolate de potassium. Nous reviendrons sur l'interprétation de ces résultats dans la discussion générale.

b) Rapport C-alcoylation/O-alcoylation (C/O)

Les mesures du rapport C/O (tableau 18) ont été faites par analyse CPG des mélanges réactionnels, en fin de réaction (avancement supérieur à 90%), sauf pour l'énolate de lithium peu réactif. Nous avons vérifié que le rapport C/O restait constant au cours d'une cinétique (à 5% près, un peu moins précis pour $Li^{\oplus}$) ; le tableau 19 rassemble les valeurs de C/O pour différents degrés d'avancement de la réaction de l'énolate de potassium avec le tosylate d'éthyle.

Les chiffres entre parenthèses sur le tableau 18 rappellent les rendements en produit d'alcoylation lorsque celui-ci a été mesuré ;
cf page 99)

TABLEAU 18

Alcoylation des énolates alcalins et de tétrabutylammonium de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme. Rapport C/O alcoylation obtenu avec les différents réactifs éthylants EtX.

Sauf indication contraire : $C_{Enolate}$ = 0,05 M ; T = 40°C

Les chiffres entre parenthèses indiquent le rendement en produits d'alcoylation

| EtX \ $M^{\oplus}$ | $Li^{\oplus}$ | $Na^{\oplus}$ (a) | $K^{\oplus}$ | $Cs^{\oplus}$ (b)(j) | $N^{\oplus}Bu_4$ (j) |
|---|---|---|---|---|---|
| EtI (0,1 M) | > 100 (100%) | > 100 | > 100 | 43 | 8.4 (91%) |
| EtBr (0,3 M) | 70 (c) — 75 (d) | 60 | 41 | 10,3 | 2,9 |
| EtOTs (0.2 M) | 2,08 — 2,32 (e) | 6,0 | 4,7 (97%) | 1,7 | 0,26 (93%) |
| | 1,75 (f)<br>1,72 (g) — 1,77 (h)<br>(70%) (86%) | 8,5 (i)<br>(77%) | | | |

(a) Déterminé par P. SARTHOU

(b) $C_{énolate}$ = 0,022 à 0,025 M (voir texte)

(c) et (d) T = 60°C. EtBr 0,75 M. Avancement de la réaction 50% (c) et 85%(d

(e) Avencement de la réaction 17%

(f) T = 79°C

(g) et (h) T = 100°C. Avancement de la réaction 85% (g) et 65% (h)

(i) T = 100°C

(j) un peu de dialcoylation se produit, dont nous avons tenu compte (cf p.105)

TABLEAU 19

Alcoylation de l'énolate de potassium de l'acétylacétate d'éthyle par TsOEt. Rapport C/O mesuré à différents temps de réaction.

$T = 50°C$ $C_{Enolate} = 0,1\ M$ $C_{TsOEt} = 0,2\ M$

| Temps de réaction | Avancement de la réaction(a) | C/O | Rendement en produit d'alcoylation (b) |
|---|---|---|---|
| 18 h. | 66% | 5,41 | - |
| 26 h. | 77% | 5,58 | - |
| 42 h. | ~ 90% | 5,33 | - |
| 47 h. | 90% | 5,70 | 97% |

(a) Déterminé par dosage de l'énolate restant

(b) Déterminé en CPG par étalonnage interne (voir partie expérimentale)

Certains rapports C/O présentent des valeurs extrêmes : par exemple pour les réactions de $E^{\ominus}Li^{\oplus}$, $E^{\ominus}Na^{\oplus}$ et $E^{\ominus}K^{\oplus}$ avec $C_2H_5Br$ ; nous pensons qu'ils sont cependant significatifs : ainsi, pour la réaction de l'énolate de lithium avec $C_2H_5Br$ à 60°C, les deux mesures faites à des degrés d'avancement de la réaction très différents, soit 50% (environ 22 heures de réaction) et 85% (environ 64 heures de réaction), sont cohérents : C/O = 70 et 75 respectivement.

L'énolate de césium est peu soluble et la saturation survient pour des solutions $\sim 10^{-2}$ M ; les réactions, rapides, ont été effectuées sur des solutions sursaturées obtenues par dissolution à plus haute température.

Di-C-alcoylation : en raison de la présence de $CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ dans le milieu réactionnel, il ne se produit généralement

pas de dialcoylation. Toutefois, avec $E^{\ominus}Cs^{\oplus}$ et $E^{\ominus}N^{\oplus}Bu_4$, il apparaît un peu de dérivé di-C-alcoylé en fin de réaction, notamment lorsque les agents éthylants sont EtI et EtBr (5% environ). Nous en avons tenu compte et le rapport C/O indiqué dans le tableau 18 est alors égal à :

$$C/O = \frac{\text{nb. de moles C-alcoylé} + \text{nb. de moles di-C-alcoylé}}{\text{nb. de moles O-alcoylé}}$$

En aucun cas, nous n'avons pu mettre en évidence la formation de dérivé C+O-alcoylé.

Effets de sel : l'effet de la présence de tétraphénylborate sur le rapport C/O pour la réaction de l'énolate de potassium avec EtOTs et EtBr a été étudié (tableau 20).

TABLEAU 20

Alcoylation de l'énolate de potassium de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme à 40°C. Effet de la concentration en énolate et de la présence de sel sur les rapports C/O et O-cis/O-trans.

| Réactif alcoylant | $C_{énolate}$ (M) | $C_{Ph_4B^{\ominus}K^{\oplus}}$ (M) | C/O (a) | O-cis/O-trans (b) |
|---|---|---|---|---|
| $C_2H_5OTs$ 0,2 M | 0,05 | 0 | 4,70 | 0,9 |
| | 0,05 | 0,025 (c) | | 1,5 |
| | 0,10 | 0 | 5,40 | 1,0 |
| | 0,10 | 0,01 | 5,80 | 1,3 |
| | 0,10 | 0,025 | 6,05 | 1,3 |
| $C_2H_5Br$ 0,3 M | 0,05 | 0 | 41 | $\sim$ 1 |
| | 0,05 | 0,025 | 67 | Majorité cis |
| | 0,10 | 0 | 39 | $\sim$ 1 |
| | 0,10 | 0,025 | 53 | Majorité cis |

(a) erreur relative $\leq$ 5%

(b) erreur relative $\leq$ 20%, sauf pour les réactions avec EtBr où la faible quantité d'éther d'énol rend les mesures plus imprécises

(c) saturation

TABLEAU 21

Alcoylation de l'énolate de sodium de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme à 40°C. Effet de la présence de sel sur le rapport O-cis/O-trans (données de P. SARTHOU).

| Réactif alcoylant | $C_{énolate}$ (M) | $Ph_4B^{\ominus}Na^{\oplus}$ (M) | O-cis/O-trans |
|---|---|---|---|
| EtOTs 0,2 M | 0,05 | 0 | 6 |
| | 0,05 | 0,025 | > 20 |

Les constatations suivantes peuvent être faites :

I) Rôle du réactif alcoylant : les réactifs alcoylants favorisent la O-alcoylation dans l'ordre :

$$EtI < EtBr < EtOTs$$

Cette progression est celle que l'on observe de façon absolument générale (page 3) et trouve son explication dans le cadre de la théorie des acides et bases durs et mous et de l'effet symbiotique (38,39,40) : l'alcoylation sur le site dur de l'énolate est d'autant plus favorisée que le réactif alcoylant est lui-même un réactif dur.

II) Rôle du cation associé à l'énolate : pour un réactif alcoylant donné, dans la série $Na^{\oplus}$, $K^{\oplus}$, $Cs^{\oplus}$, $N^{\oplus}Bu_4$, la proportion de O-alcoylation augmente normalement (cf page 3) avec la taille du cation.

Le résultat surprenant concerne la réaction de l'énolate de lithium avec TsOEt puisque la proportion d'éther d'énol y est très nettement supérieure à celle que l'on rencontre avec les énolates de sodium et de potassium et se rapproche de celle de l'énolate de césium. Un tel renversement - exceptionnel - du rapport C/O ne se produit pas avec EtBr. Par contre, il a été confirmé par P. SARTHOU pour le sulfate d'éthyle ($SO_4Et_2$) : rapport C/O de 4,8 pour l'énolate de $Na^{\oplus}$, de 2,1 pour l'énolate de $Li^{\oplus}$. Une explication, basée sur l'hypothèse d'une assistance électrophile par $Li^{\oplus}$ au départ des groupements sulfate et tosylate est proposée dans la discussion générale (page 142 et suivantes).

III) Effets de sel et de concentration en énolate : la présence de $Ph_4B^{\ominus}K^{\oplus}$ provoque une diminution de la proportion d'éther d'énol pour les réactions de l'énolate de potassium avec EtOTs ou EtBr. L'augmentation de la concentration globale en énolate a le même effet lorsque le réactif alcoylant est TsOEt. Ceci serait l'indice qu'en l'absence de sel, l'énolate dissocié participe à la réaction, au moins en ce qui concerne la O-alcoylation. L'effet inverse observé pour EtBr ne peut être considéré comme significatif étant donné les valeurs extrêmes de rapport C/O observées dans ce cas.

c) Mesure de la réactivité globale

Ordre de la réaction. Les données cinétiques ont été traitées dans l'hypothèse d'une réaction du premier ordre en réactif alcoylant RX et du premier ordre en énolate $E^{\ominus}M^{\oplus}$, à savoir :

$$v = -\frac{dC_{Base}}{dt} = k_T \, C_{E^{\ominus}M^{\oplus}} \, C_{RX}$$

avec $k_T = k_C + k_O$ (cf page 16).

En fait, la réaction n'est pas d'ordre 1 par rapport à l'énolate : lorsqu'on passe d'une concentration initiale de 0,1 M à 0,05 M en énolate de potassium, la constante de $k_T$ est augmentée dans des proportions supérieures à 25%, ainsi que l'indiquent les données du tableau 22, p. 110.

TABLEAU 22

Alcoylation des énolates de potassium et de lithium de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme. Effet de la concentration initiale en énolate et de la présence de sel sur la valeur de la constante de vitesse globale $k_T$.

T = 40°C sauf indication contraire.

ENOLATE DE POTASSIUM

| actif alcoylant | $C_{énolate}$ (M) | $C_{Ph_4B^{\ominus}K^{\oplus}}$ (M) | $10^4\ k_T$ (l/mol. min) |
|---|---|---|---|
| $C_2H_5I$ 0,1 M | 0,10 | 0 | 1 940 |
| | 0,10 | 0,01 | 2 060 |
| | 0,10 | 0,025 | 2 100 |
| | 0,05 | 0 | 2 520 ; 2 580 |
| | 0,05 | 0,025 | 2 820 |
| $C_2H_5Br$ 0,3 M | 0,10 | 0 | 89,6 ; 9,15 |
| | 0,10 | 0,025 | 100,6 |
| | 0,05 | 0 | 138 |
| $C_2H_5OTs$ 0,2 M | 0,10 | 0 | 51,2 |
| | 0,10 | 0,025 | 57 |
| | 0,05 | 0 | 68,2 |

ENOLATE DE LITHIUM

| actif alcoylant | $C_{énolate}$ (M) | $Ph_4B^{\ominus}K^{\oplus}$ (M) | $k_T$ (l/mol. min) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_2H_5I$ 0,4 M | 0,05 | 0 | 16,0 | | |
| | 0,05 | 0,025 | 18,5 | | |
| | | | T = 40°C | T = 79,3°C | T = 100,3°C |
| $C_2H_5OTs$ 0,2 M | 0,05 | 0 | $\upsilon$ 0,3 | 32,5 | 199 |
| | 0,05 | 0,025 | | 46,0 | 225 |

Trois diagrammes du second ordre, obtenus pour la réaction de l'énolate de potassium avec EtI, EtBr et EtOTs sont reproduits Fig. 9, 10, 11. On observe :

- une déviation de la courbe vers le haut dès 40% de la réaction avec le bromure et l'iodure ; par conséquent, la "constante" expérimentale du second ordre augmente avec le degré d'avancement de la réaction. Ce fait est compatible avec les données du tableau 22 puisque la concentration en énolate décroît durant la réaction et son origine sera commentée plus loin.

- une déviation de la courbe vers le bas pour le tosylate ; nous n'avons pas trouvé d'explication à cette anomalie. Le rendement en produits d'alcoylation en fin de réaction est supérieur à 90% et l'hypothèse d'une réaction "anormale" est donc à rejeter.

Les cinétiques d'alcoylation de l'énolate de lithium ne suivent pas non plus un bon second ordre. Dans le cas de l'énolate de tétrabutylammonium, le second ordre est suivi jusqu'à plus de 80% d'avancement de la réaction avec le bromure et l'iodure, mais la courbure vers le bas persiste pour le tosylate, bien qu'intervenant plus tardivement.

Nous avons déjà souligné (page 15) que dans un solvant à faible constante diélectrique comme le monoglyme, les interactions électrostatiques entre particules chargées sont très énergiques, pouvant conduire par exemple à des agrégats de paires d'ions ; il n'est donc pas surprenant que des réactions bimoléculaires du type $SN_2$, faisant intervenir des nucléophiles chargés, ne présentent pas un bon second ordre sur un grand intervalle de réaction (129,130). Pour cette raison, nous avons groupé la plupart de nos mesures cinétiques durant les premiers 40-50% de réaction et nous les avons traitées dans l'hypothèse d'une réaction $SN_2$.

Les valeurs de $k_T$ obtenues à T = 40°C sont portées dans le tableau 23.

Afin de permettre des comparaisons, la concentration initiale en énolate est invariablement de 0,05 M pour toutes les réactions étudiées. L'énolate de césium trop peu soluble n'a pu faire l'objet d'une étude cinétique.

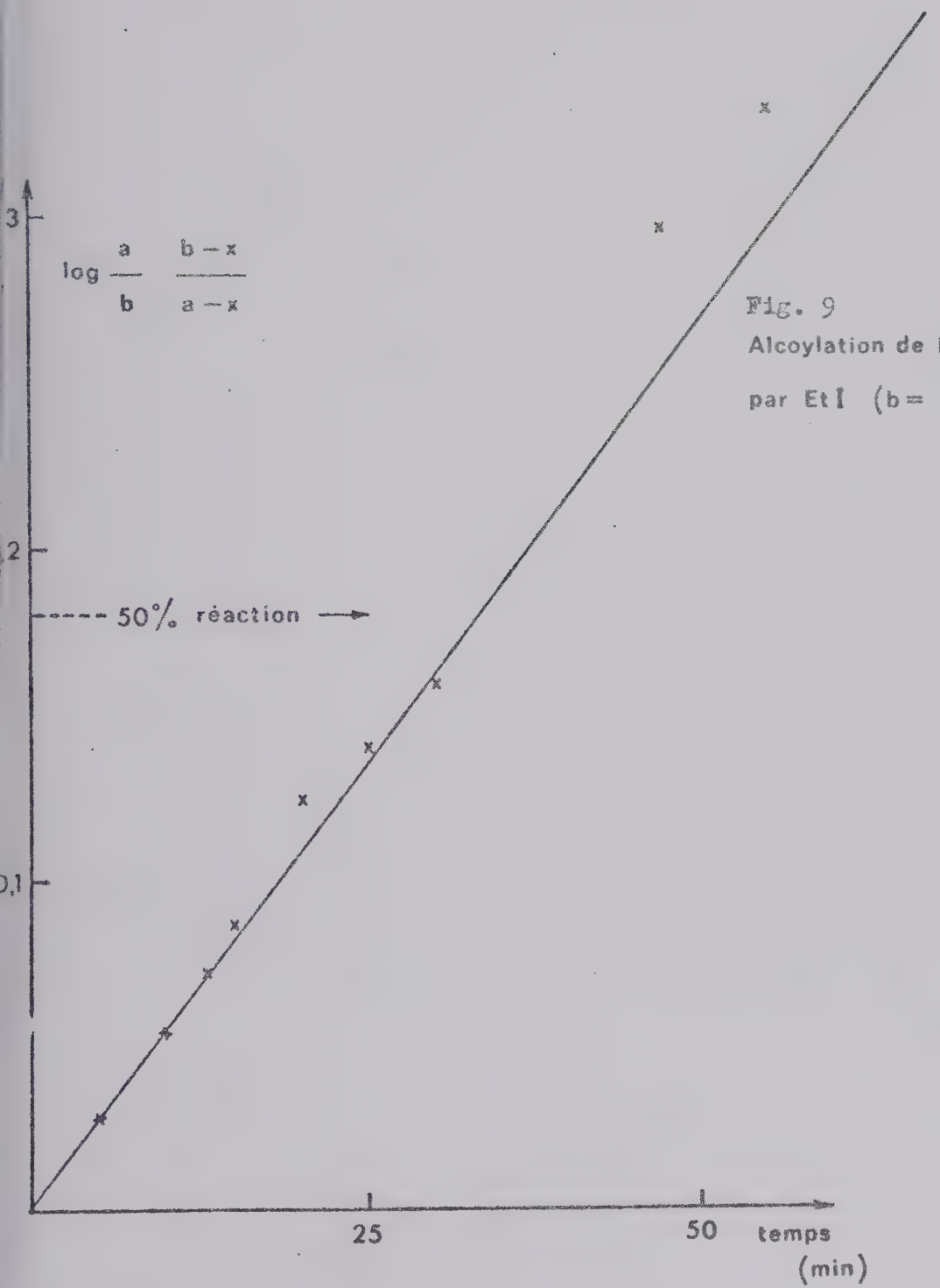



Fig. 9
Alcoylation de l'enolate de $K^{\oplus}$ (a = 0,0508)
par EtI (b = 0,10 M) T = 40°C

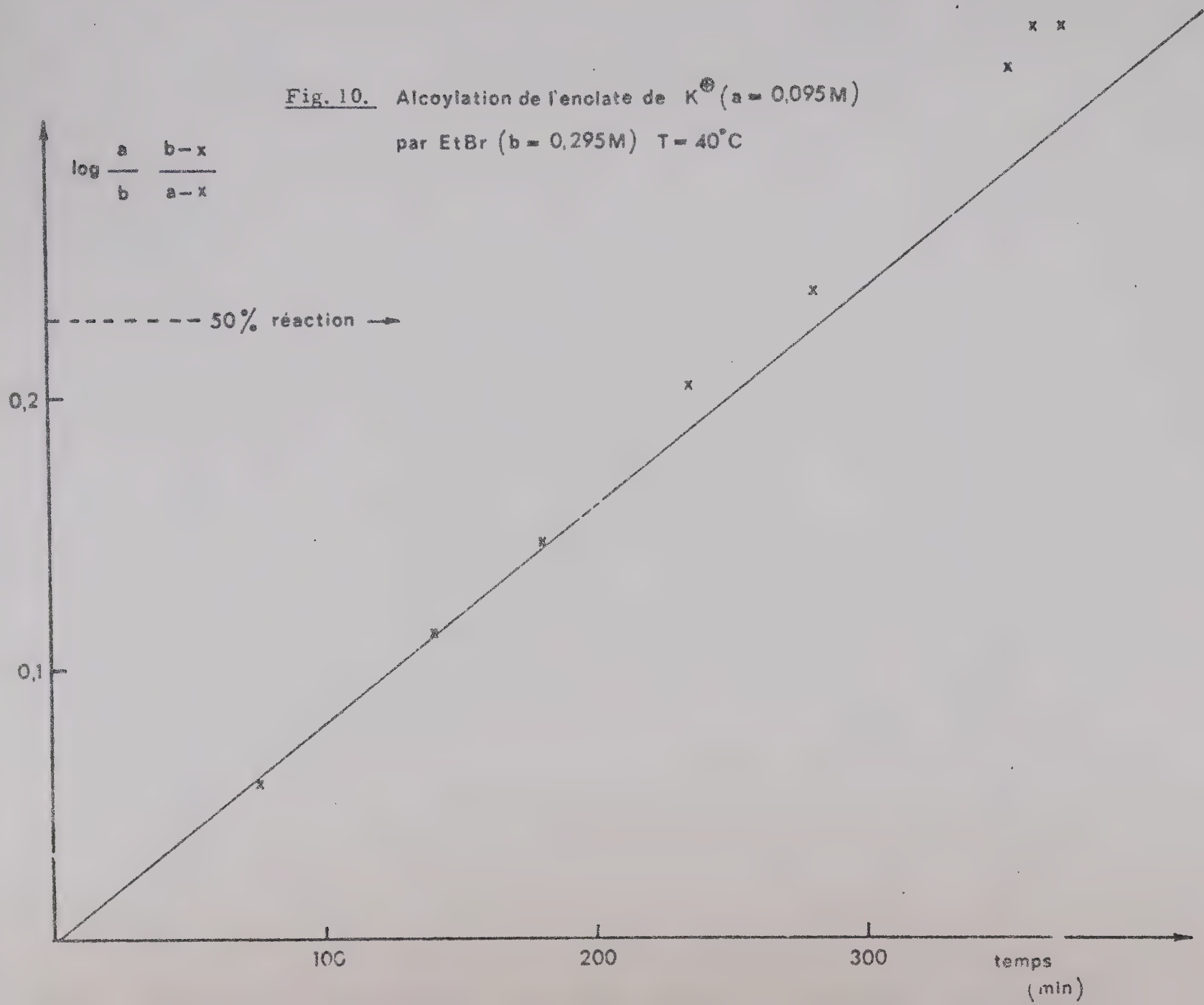
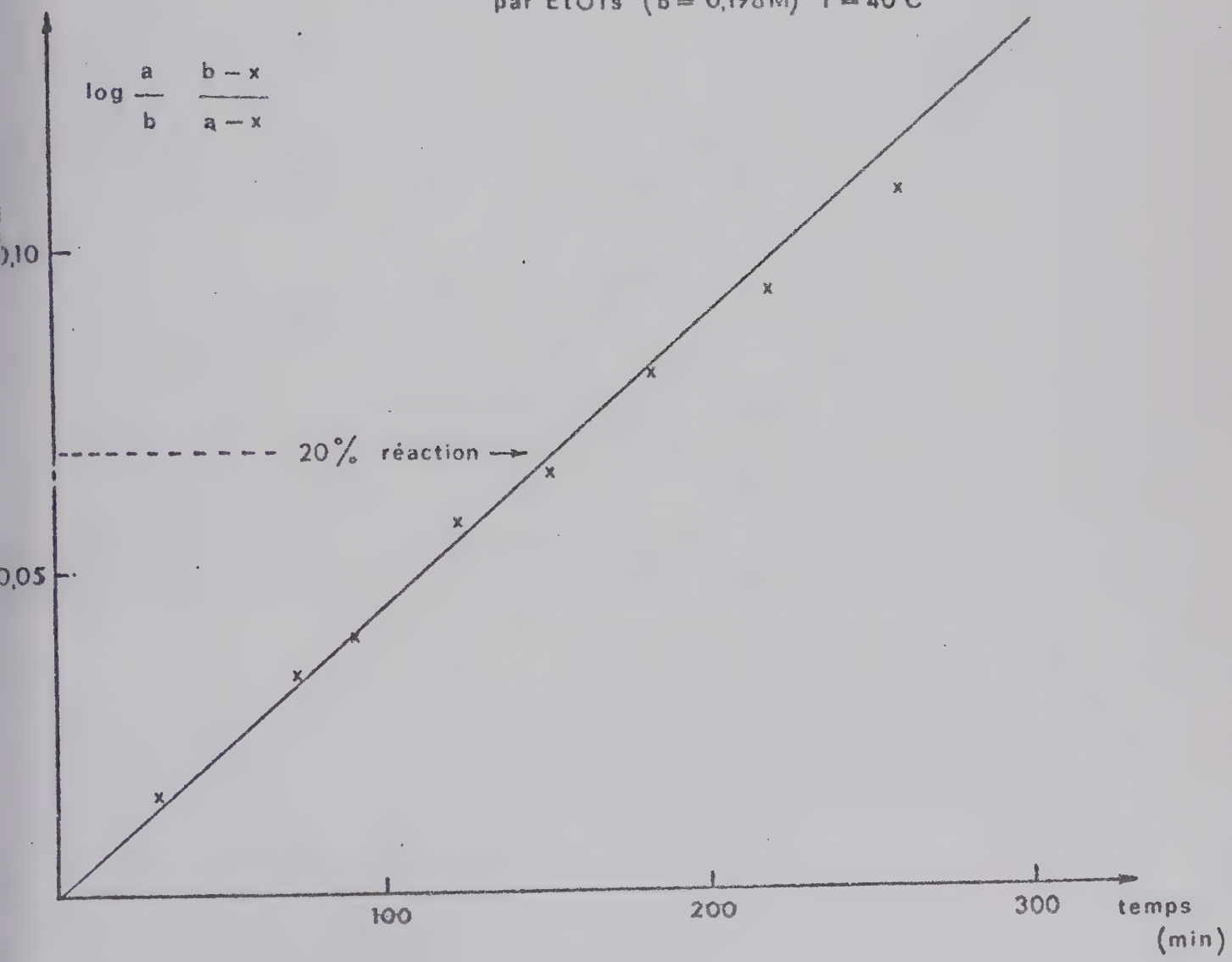



Fig. 10. Alcoylation de l'enolate de $K^{\oplus}$ (a = 0,095 M)
par EtBr (b = 0,295 M) T = 40°C

Fig. 11 – Alcoylation de l'enolate de $K^{\oplus}$ (a = 0,048)
par EtOTs (b = 0,198 M) T = 40°C



L'alcoylation de l'énolate de lithium par le tosylate ou le bromure d'éthyle à 40°C est très lente. Pour ces deux réactions, la constante $k_T$ a été déterminée de deux façons :

- mesures directes à 40°C

- extrapolation, par application de l'équation d'ARRHENIUS, des valeurs de $k_T$ obtenues à plus haute température.

Les valeurs de $k_T$ pour les réactions menées à une température autre que 40°C sont rassemblées dans le tableau 24. La droite d'ARRHENIUS pour EtBr est excellente (fig. 12). La concordance est moins bonne pour TsOEt (Fig. 13), mais les deux valeurs de $k_T$ ne sont toutefois pas très éloignées : $k_T = 3 \pm 0,2\ 10^{-5}$ l/mol mn par mesure directe, $5,0\ 10^{-5}$ l/mol mn par extrapolation. Il faut d'ailleurs souligner que la constante $k_T = k_C + k_O$ pour TsOEt ne doit pas suivre rigoureusement l'équation d'ARRHENIUS, dans la mesure où le rapport $k_C/k_O$ varie avec la température. Toutefois, ces variation sont assez faibles (voir tableau 18) et ne peuvent justifier l'écart observé entre les deux valeurs de $k_T$.

Effets de sel. L'effet de l'addition de $Ph_4B^{\ominus}M^{\oplus}$ au mélange réactionnel a aussi été étudié (tableau 22). L'addition de ce sel ne ralentit pas la réaction mais a, au contraire, tendance à l'accélérer ; un phénomène analogue a été observé par P. SARTHOU sur l'énolate de sodium par addition de $Ph_4B^{\ominus}Na^{\oplus}$. L'augmentation de la vitesse de la réaction, lorsque diminue la concentration globale en énolate, ne peut donc s'expliquer dans le cadre de la théorie d'ACREE, à partir d'un équilibre paire d'ions-ion dissocié. Nous reviendrons sur ce point dans la discussion générale.

TABLEAU 23

Alcoylation des énolates alcalins et de tétrabutylammonium de l'acétyl-acétate d'éthyle dans le monoglyme à 40,0°C. Valeurs (x par $10^4$) des constantes de nucléophilie $k_T$ pour chaque réactif alcoylant.

$C_{énolate}$ = 0,05 M

$C_{C_2H_5I}$ = 0,1 M  $C_{C_2H_5Br}$ = 0,3 M  $C_{C_2H_5Ts}$ = 0,2 M

$10^4$ $k_T$ est exprimé en l/mol.min.

| $C_2H_5X$ \ $M^{\oplus}$ | $Li^{\oplus}$ | $Na^{\oplus}$ (a) | $K^{\oplus}$ | $N^{\oplus}Bu_4$ |
|---|---|---|---|---|
| $C_2H_5I$ | 15.9 | 950 | 2 520 : 2 580 | 325 000 (e) |
| $C_2H_5Br$ | 0.67 (b)<br>0.69 (c) | 40 | 138 | 30 500 (f) |
| $C_2H_5OTs$ | 0.3 ± 0.02 (b)<br>~0.5 (d) | 23 | 68.2 | 11 000 |

(a) Déterminé par P. SARTHOU

(b) Mesures directes à 40°C

(c) Extrapolation des mesures à 100,5°C ; 80,0°C et 60,4°C

(d) Extrapolation des mesures à 100,3°C et 79,3°C

(e) $C_{C_2H_5I}$ = 0,05 M ; précision sur $k_T$ : 20%

(f) $C_{C_2H_5Br}$ = 0,15 M

TABLEAU 24

Alcoylation des énolates de lithium et de tétrabutylammonium de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme à différentes températures. Valeurs (x par $10^4$) des constantes de nucléophilie globale $k_T$ pour différents réactifs alcoylants.

$C_{énolate}$ = 0,05 M

ENOLATE DE LITHIUM

| Réactif alcoylant | Température (°C) | $10^4$ $k_T$ (l/mol. min) |
|---|---|---|
| $C_2H_5Br$ 0,3 M | 100,5 | 77,3 |
| | 80,0 | 19 |
| | 60,4 | 4,15 |
| | 40,0 | 0,67 |
| $C_2H_5OTs$ 0,2 M | 100,3 | 199 |
| | 79,3 | 32,4 |
| | 40,0 | 0,3 ± 0,02 |

ENOLATE DE TETRABUTYLAMMONIUM

| Réactif alcoylant | Température (°C) | $10^4$ $k_T$ (l/mol. min) |
|---|---|---|
| $C_2H_5I$ 0,05 M | 40 | 325 000 |
| | 0,1 | 22 400 |
| $C_2H_5Br$ 0,3 M | 40 | 30 500 |
| 0,15 M | 0,1 | 1 300 |
| $C_2H_5OTs$ 0,2 M | 40 | 11 000 |
| 0,175 M | 0,1 | 168 ; 157 |

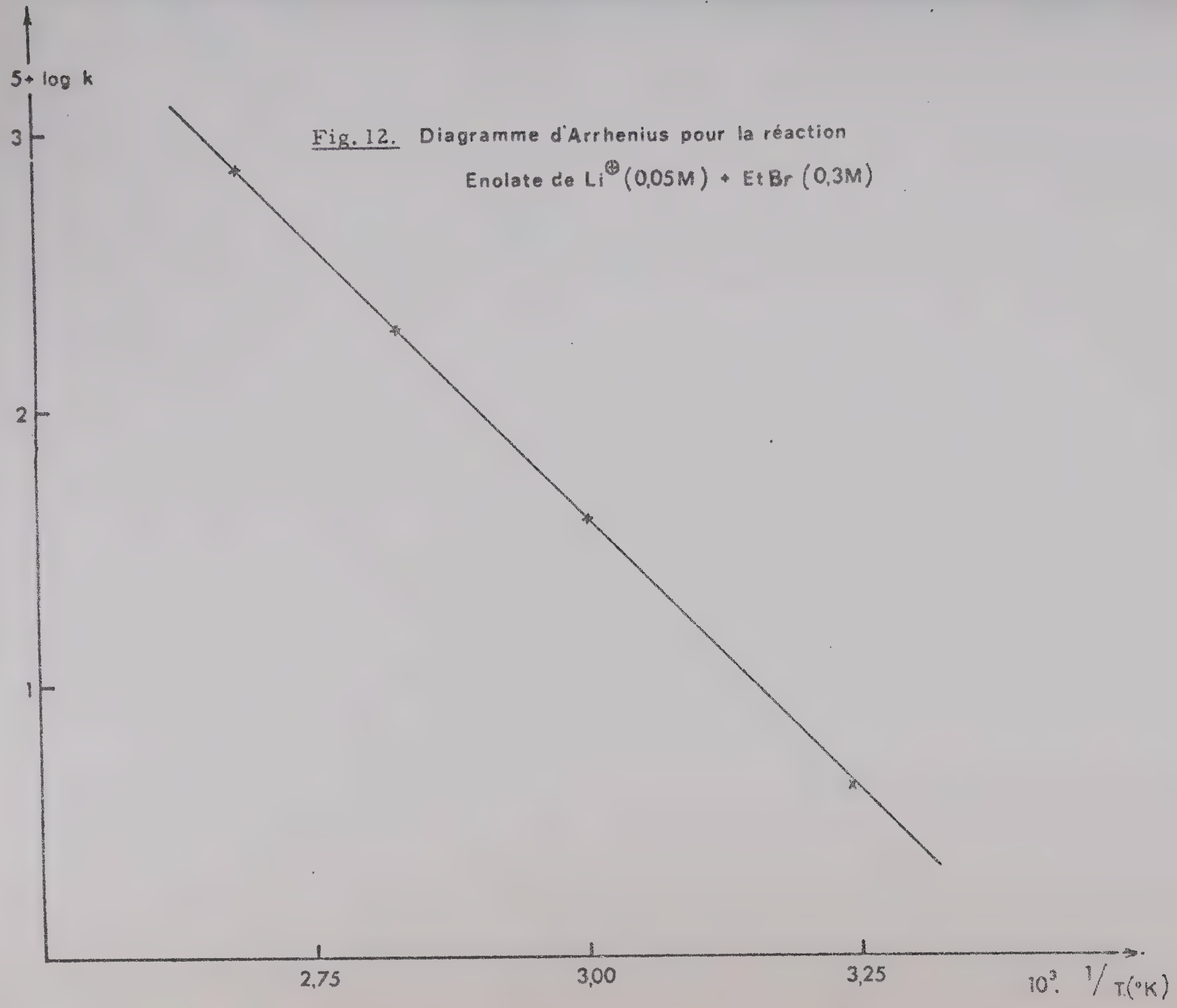



Fig. 12. Diagramme d'Arrhenius pour la réaction

Enolate de $Li^{\oplus}$ (0,05M) + EtBr (0,3M)

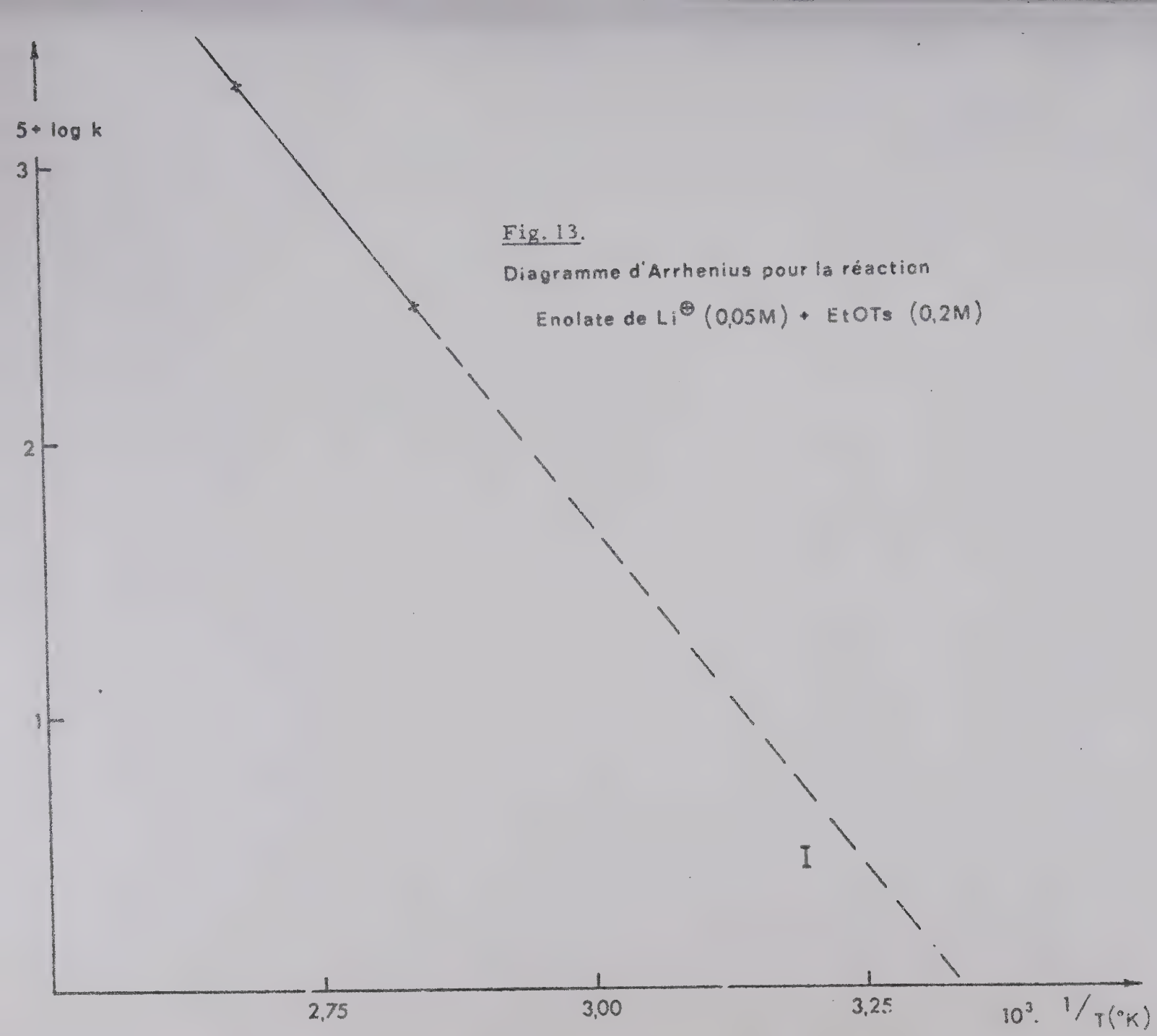



Fig. 13.

Diagramme d'Arrhenius pour la réaction

Enolate de $Li^{\oplus}$ (0,05M) + EtOTs (0,2M)

d) Constantes de vitesse pour la C- et pour la O-alcoylation

Connaissant le rapport $C/O = k_C/k_O$ et $k_T = k_C + k_O$, on en déduit immédiatement les valeurs de $k_C$ et $k_O$. (tableaux 25,26,27).

On peut faire trois constatations :

- les constantes $k_T$, $k_C$ et $k_O$ augmentent de façon considérable à mesure que croît la taille du cation, c'est-à-dire à mesure que l'interaction énolate-cation se relâche.

- la constante de O-alcoylation de l'énolate de tétrabutylammonium par EtI est environ trois fois supérieure à ce qu'elle est pour la réaction avec EtOTs. L'ion énolate dans son ensemble doit donc être considéré, ainsi que l'a déjà souligné REUTOV (24) pour l'$\alpha$-éthyl-acétylacétate d'éthyle 19, comme une entité molle.

- les effets de sel positifs sur le réactivité générale correspondent en fait à une accélération de la vitesse de C-alcoylation tandis que la vitesse de O-alcoylation reste à peu près inchangée (tableau 27).

TABLEAU 25

Alcoylation des énolates alcalins et de tétrabutylammonium de l'acétyl-acétate d'éthyle dans le monoglyme à 40,0°C. Valeurs (x par $10^4$) des constantes de nucléophilie $k_C$ de C-alcoylation pour chaque réactif alcoylant.

$C_{énolate}$ = 0,05 M

$C_{C_2H_5I}$ = 0,1 M  $C_{C_2H_5Br}$ = 0,3 M  $C_{C_2H_5OTs}$ = 0,2 M

$10^4$ $k_C$ est exprimé en l/mol.min

| $C_2H_5X$ \ $M^{\oplus}$ | $Li^{\oplus}$ | $Na^{\oplus}$ (a) | $K^{\oplus}$ | $N^{\oplus}Bu_4$ |
|---|---|---|---|---|
| $C_2H_5I$ | 15,9 | 950 | 2 550 | 290 500 (d) |
| $C_2H_5Br$ | 0,66 (b)<br>0,68 (c) | 39,3 | 134 | 22 700 (e) |
| $C_2H_5OTs$ | 0,206 (b) | 20,0 | 56,2 | 2 250 |

(a) Déterminé par P. SARTHOU

(b) Mesures directes à 40°C

(c) Par extrapolation des valeurs obtenues à 100,5°C ; 80,0°C et 60,4°C

(d) $C_{C_2H_5I}$ = 0,05 M ; précision sur le $k_C$ : 20%

(e) $C_{C_2H_5Br}$ = 0,15 M

TABLEAU 26

Alcoylation des énolates alcalins et de tétrabutylammonium de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme à 40,0°C. Valeurs (x par $10^4$) des constantes de nucléophilie $k_O$ de O-alcoylation pour chaque réactif alcoylant.

$C_{énolate}$ = 0,05 M

$C_{C_2H_5I}$ = 0,1 M  $C_{C_2H_5Br}$ = 0,3 M  $C_{C_2H_5OTs}$ = 0,2 M

$10^4$ $k_O$ est exprimé en l/mol.min

| $H_5$ X \ $M^\oplus$ | $Li^\oplus$ | $Na^\oplus$ (a) | $K^\oplus$ | $N^\oplus Bu_4$ |
|---|---|---|---|---|
| $_2H_5$ I | (b) | (b) | (b) | 34 500 (e) |
| $C_2H_5$ Br | $\nu$ 0.0092 (c)<br>$\nu$ 0.0095 (d) | $\nu$ 0.65 | $\nu$ 3.4 | 7 800 (f) |
| $C_2H_5OTs$ | 0.094 (c) | 3.0 | 12.0 | 8 750 |

(a) Déterminé par P. SARTHOU

(b) Non mesurable

(c) Mesure directe à 40°C

(d) Extrapolation des valeurs obtenues à 100,5°C ; 80,0°C et 60,4°C

(e) $C_{C_2H_5I}$ = 0,05 M ; précision sur $k_T = k_C + k_O$ : 20%

(f) $C_{C_2H_5Br}$ = 0,15 M

TABLEAU 27

Alcoylation de l'énolate de potassium de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme à 40,0°C. Effet de la concentration en énolate et de la présence de sels sur les constantes de nucléophilie $k_C$ de C-alcoylation et $k_O$ de O-alcoylation (x par $10^4$) pour chaque réactif alcoylant.

| tif alcoylant | $C_{énolate}$ (M) | $C_{Ph_4B^{\ominus}K^{\oplus}}$ (M) | $10^4\ k_C$ | $10^4\ k_O$ |
|---|---|---|---|---|
| $_2H_5$ I 0.1 M | $k_O$ n'est pas mesurable<br>$k_C \# k_T$ : voir tableau 22 | | | |
| $C_2H_5Br$ 0.3 M | 0.10 | 0 | 88.0 | $\sim$ 2.3 |
| | 0.10 | 0.025 | 100.4 | $\sim$ 2.0 |
| | 0.05 | 0 | 134.0 | $\sim$ 3.4 |
| $C_2H_5OTs$ 0.2 M | 0.10 | 0 | 43.0 | 8.0 |
| | 0.10 | 0.025 | 49.0 | 8.0 |
| | 0.05 | 0 | 56.2 | 12.0 |

e) Récapitulation

En récapitulation, nous avons porté, en fonction de l'inverse du rayon ionique du cation associé à l'énolate, le logarithme des différentes constantes de vitesse (Fig. 14 et 15), les rapports C/O (Fig. 16 et 17) et le pourcentage d'énol sous forme cis obtenue (Fig. 18)

TABLEAU 28

Rayons ioniques (d'après STOKES et ROBINSON) (131)

| $M^{\oplus}$ | $r_i$ (en Å) | $M^{\oplus}$ | $r_i$ (en Å) |
|---|---|---|---|
| $Li^{\oplus}$ | 0.60 | $Cs^{\oplus}$ | 1,69 |
| $Na^{\oplus}$ | 0.95 | $N^{\oplus}Bu_4$ | 4,94 |
| $K^{\oplus}$ | 1,33 | | |

Fig. 14 - Alcoylation des énolates de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme à 40°C. Diagramme du logarithme des constantes de nucléophilie globale $k_T = k_C + k_O$, en fonction de l'inverse du rayon ionique $1/r_i$ du cation associé. $C_{énolate} = 0,05$ M.

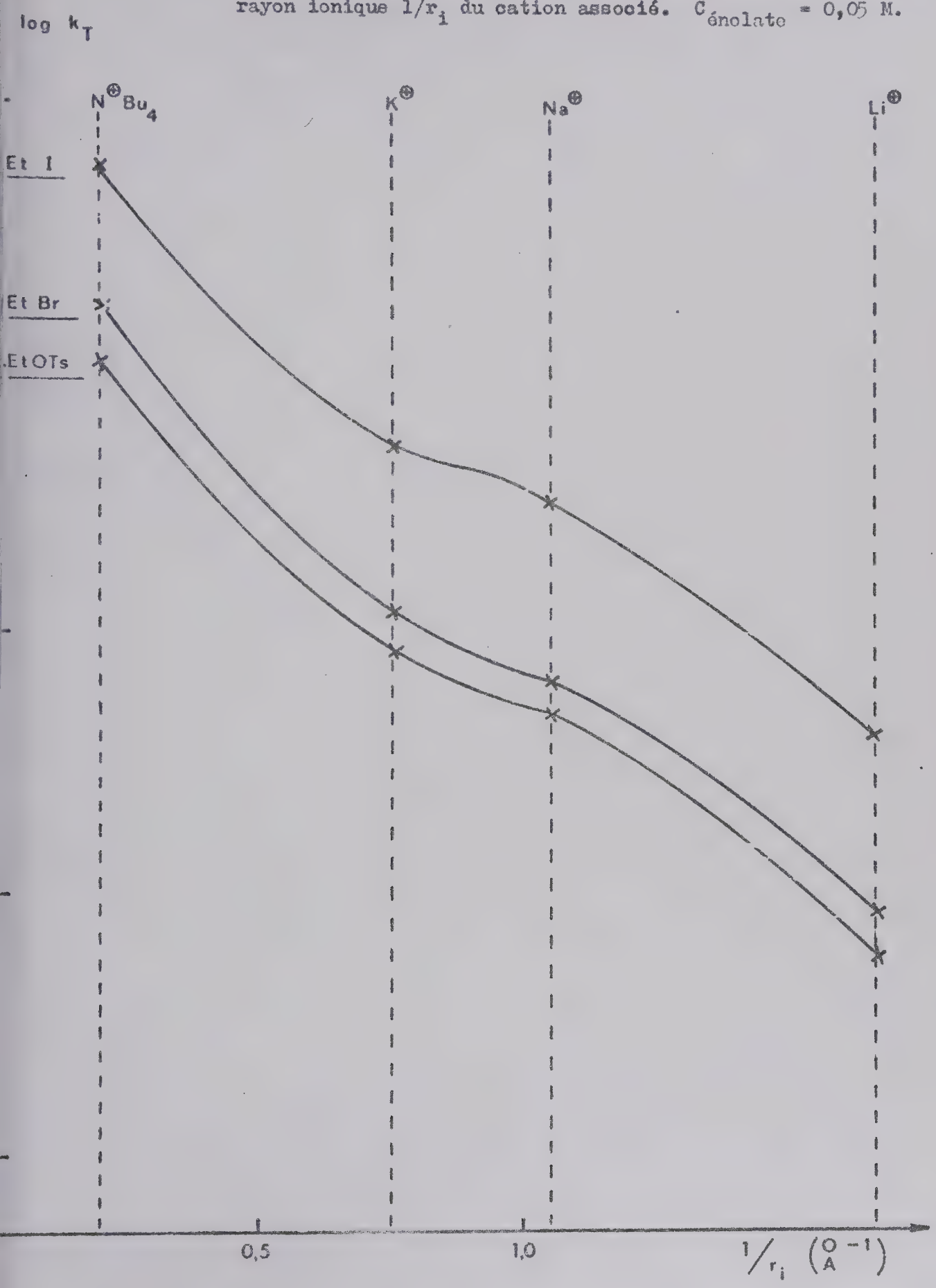


Fig. 15 - Alcoylation des énolates de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme à 40°C. Diagramme du logarithme des constantes de nucléophilie $k_C$ (—— ●——)et $k_O$ (— —O— —)en fonction de l'inverse du rayon ionique $1/r_i$ du cation associé.

$C_{énolate}$ = 0,05 M.

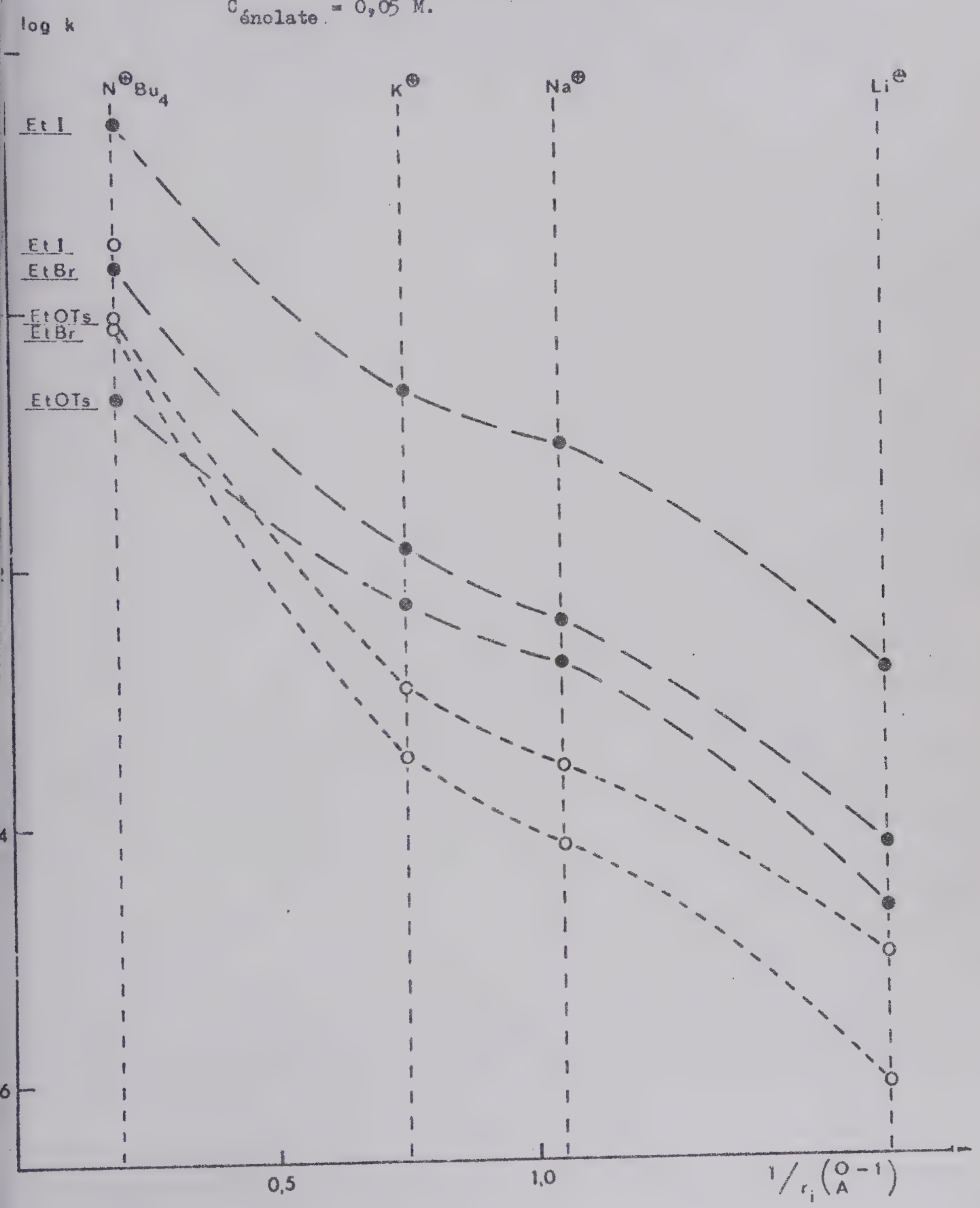


Fig. 16 - Alcoylation des énolates de l'acétylacétate d'éthyle par le tosylate d'éthyle dans le monoglyme à 40°C. Rapport C/O en fonction de l'inverse du rayon ionique $1/r_i$ du cation associé.

$C_{énolate}$ = 0,05 M sauf pour l'énolate de césium (C=0,022 à 0,025 M).

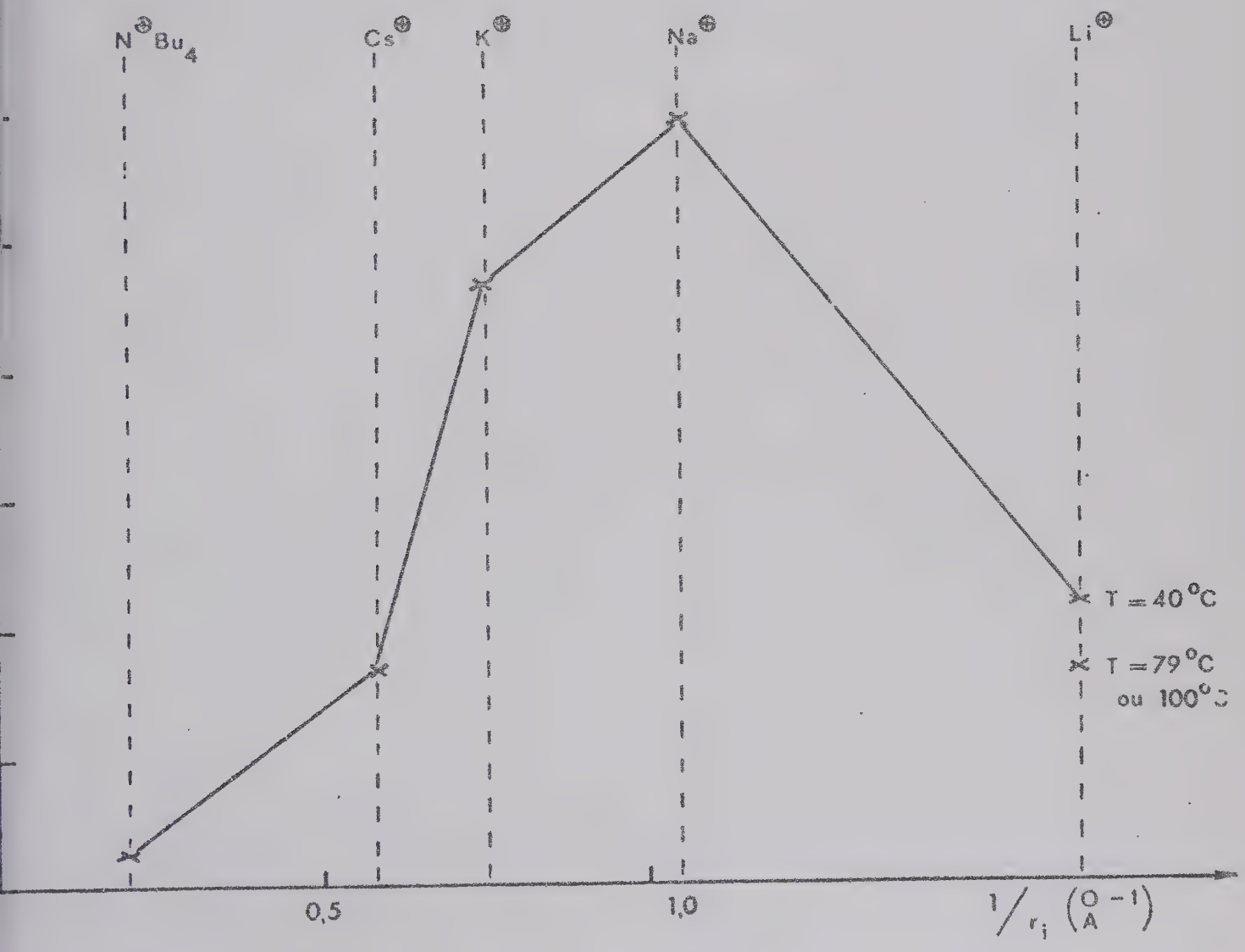


Fig. 17 - Alcoylation des énolates de l'acétylacétate d'éthyle par le bromure et l'iodure d'éthyle dans le monoglyme à 40°C. Rapport C/O en fonction de l'inverse du rayon ionique $1/r_i$ du cation associé.

$C_{énolate}$ = 0,05 M sauf pour l'énolate de césium (C=0,022 à 0,025 M).

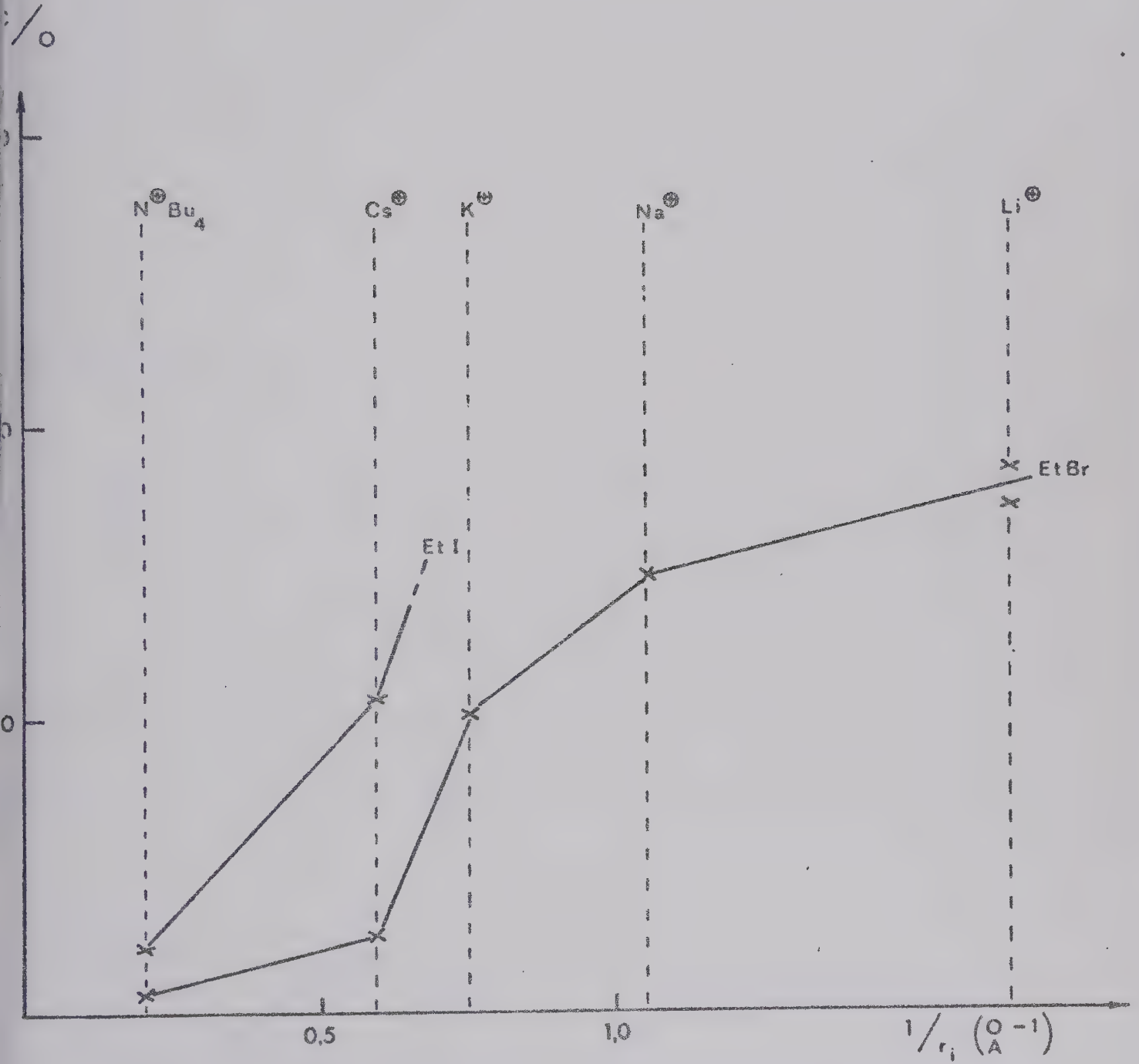
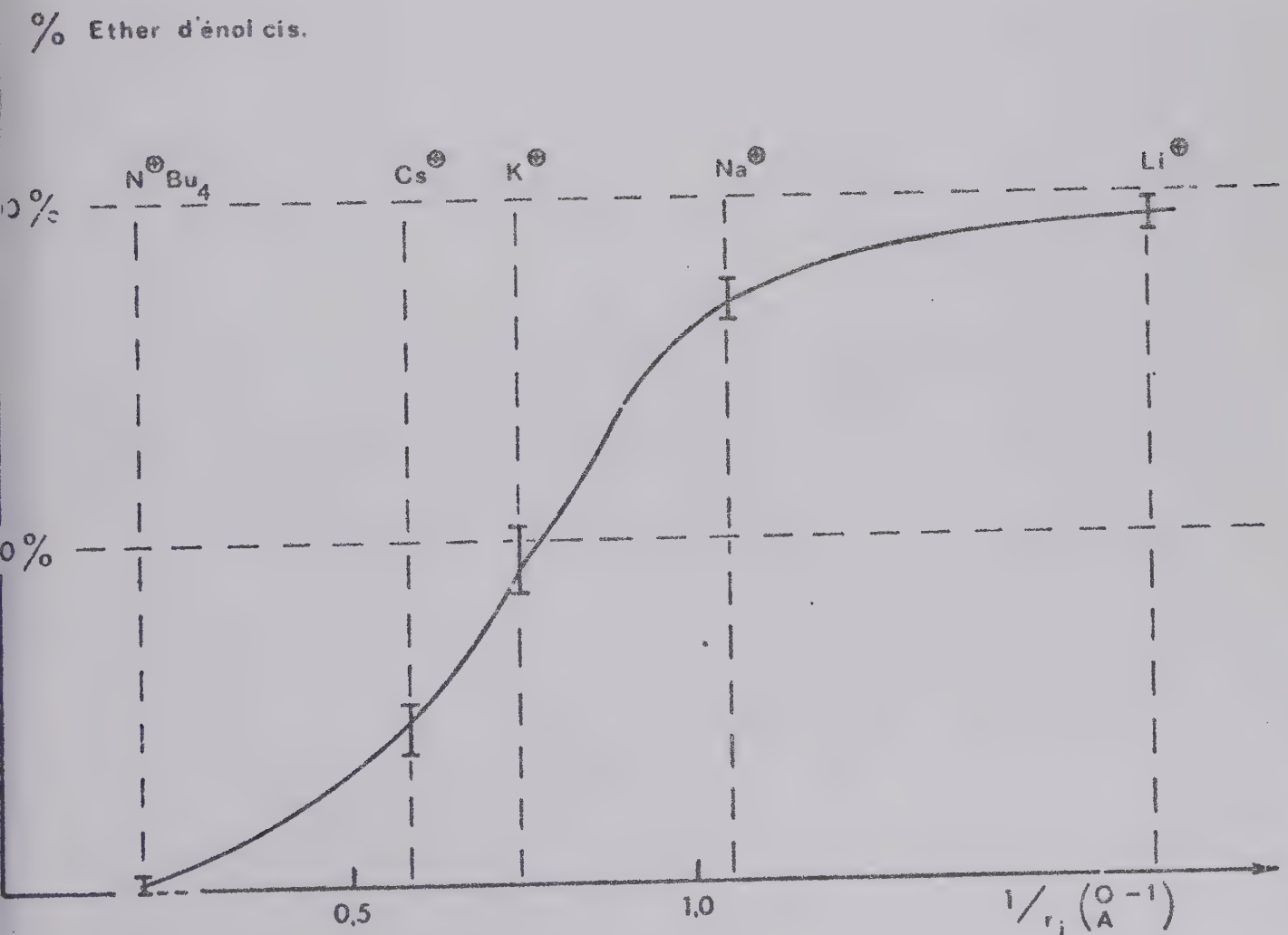


Fig. 18 - Alcoylation des énolates de l'acétylacétate d'éthyle par le tosylate d'éthyle dans le monoglyme à 40°C. Pourcentage d'éther d'énol sous forme cis en fonction de l'inverse du rayon $1/r_i$ du cation associé.

$C_{énolate}$ = 0,05 M sauf pour l'énolate de césium (C=0,022 à 0,025 M).

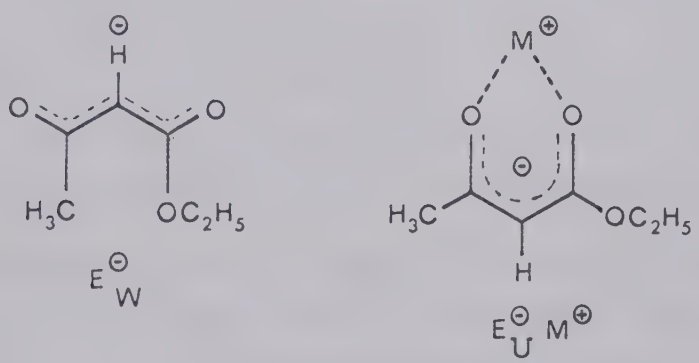


## II A-4 - Discussion

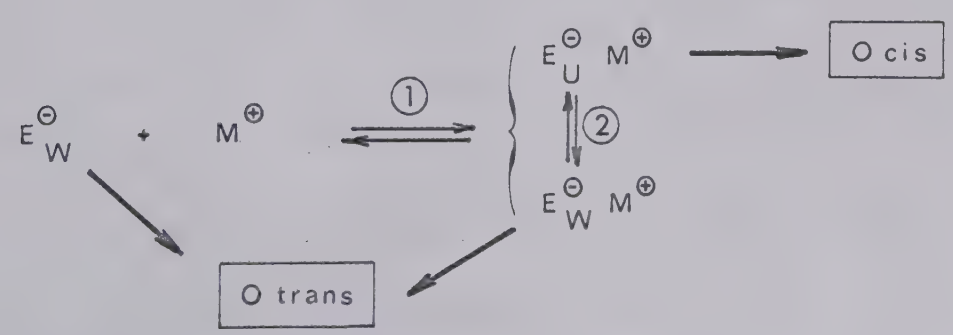
### II A-4-1 - Strcuture de l'énolate nucléophile

#### a) O-alcoylation

Ainsi que nous l'avons indiqué au deuxième paragraphe de l'Introduction, la géométrie des éthers d'énol obtenus peut nous renseigner sur la structure de l'énolate nucléophile ; en raison de la répulsion électrostatique qui s'exerce entre les deux oxygènes chargés négativement, l'anion dissocié adopte une conformation en W $E^{\ominus}_{W}$ et conduira par O-éthylation à l'éther d'énol trans ; la paire d'ions chélatée (énolate en U) $E_{U}M^{\oplus}$, conduira à l'éther d'énol cis (22,46,47).




Si le cation est volumineux, on peut toutefois aussi envisager l'existence d'une paire d'ions non chélatée (énolate à structure en W) : $E^{\ominus}_{W}M^{\oplus}$. Une telle paire d'ions conduira, comme l'anion dissocié, à l'éther d'énol trans dont l'origine est alors incertaine. Le schéma de O-alcoylation peut donc se résumer ainsi :



L'équilibre ① de dissociation ionique doit être sensible aux effets de cation commun, mais non l'équilibre ②. Les effets de l'addition de sels chimiquement inertes ($Ph_4B^{\ominus}M^{\oplus}$) nous ont aussi permis de préciser, dans une certaine mesure, la structure de la paire d'ions. Les conclusions, basées sur les résultats obtenus avec le tosylate d'éthyle, sont les suivantes :

- avec $Li^{\oplus}$, O-cis/O-trans > 20 ; $E^{\ominus}_{U}Li^{\oplus}$ apparaît comme la seule espèce nucléophile.

- avec $Na^{\oplus}$, O-cis/O-trans $\simeq$ 6 ; l'éther d'énol trans provient de $E^{\ominus}_{W}$ et non de $E^{\ominus}_{W}Na^{\oplus}$, puisqu'il n'apparaît pas lorsque la réaction est conduite en présence de $Ph_4B^{\ominus}Na^{\oplus}$ 0,025 M

- avec $K^{\oplus}$, O-cis/O-trans $\simeq$ 0,9. Les rapports C/O et O-cis/O-trans augmentent avec l'addition de tétraphénylborate ou quand la concentration de l'énolate augmente : l'éther d'énol trans provient donc au moins en partie de $E^{\ominus}_{W}$. Toutefois, à saturation en $Ph_4B^{\ominus}K^{\oplus}$, la proportion de dérivé trans est encore appréciable et on ne peut exclure l'existence de $E^{\ominus}_{W}K^{\oplus}$

- avec $Cs^{\oplus}$, O-cis/O-trans $\simeq$ 0,3 ; malgré la grosseur du cation la paire d'ions est, au moins partiellement, encore du type chélaté. Nous n'avons pas étudié les effets de sel et le rôle respectif des formes $E^{\ominus}_{W}$ et $E^{\ominus}_{W}Cs^{\oplus}$ est donc indéterminé.

- avec $N^{\oplus}Bu_4$, le dérivé O-cis est absent. Si la réaction est conduite en l'absence de solvant (le tosylate se dissout dans l'énolate pour former un mélange homogène), le rapport O-cis/O-trans reste extrêmement faible ($\sim$ 0,04). Ceci est fortement en faveur d'une structure en W pour la paire d'ions. Il n'est pas possible, à l'aide de nos résultats, de déterminer la contribution respective des formes $E^{\ominus}_{W}$ et $E^{\ominus}_{W}N^{\oplus}Bu_4$ à la réaction d'alcoylation dans le monoglyme. Toutefois, la réactivité de l'énolate et la proportion de O-alcoylation restent plus faibles que dans le HMPT (24), ce qui suggère que $E^{\ominus}_{W}N^{\oplus}Bu_4$ joue un rôle important dans notre cas (voir 5ème paragraphe, page 150).

b) Proportions réelles de paires d'ions et d'ions dissociés

La géométrie de l'éther d'énol permet de préciser les parts respectives que prennent la paire d'ions et l'ion dissocié à la réaction de O-alcoylation. On peut se demander quelles sont les proportions de ces deux espèces.

Désignons par $EO_p$ l'éther d'énol provenant de la paire d'ions, par $EO_i$ l'éther d'énol provenant de l'anion dissocié. Nous avons les relations :

$$d(EO_p)/dt = k_{O,p}\ C_{E^{\ominus}M^{\oplus}} = k_{O,p}(1-\alpha)\ C_{E^{\ominus}_T}$$

$$d(EO_i)/dt = k_{O,i}\ C_{E^{\ominus}} = k_{O,i}\ \alpha\ C_{E^{-}_T}$$

et donc $$EO_p/EO_i = \frac{k_{O,p}}{k_{O,i}} \cdot \frac{1-\alpha}{\alpha} \qquad (17)$$

$k_{O,p}$ et $k_{O,i}$ : constantes de O-nucléophile pour la paire d'ions et l'ion dissocié.

$\alpha$ : coefficient de dissociation de l'énolate

$C_{E^{\ominus}_T}$ : concentration totale en énolate

Si la paire d'ions est uniquement du type $E^{\ominus}_U M^{\oplus}$, nous aurons :

$$\frac{d(EO_p)}{dt} = \frac{d(O\text{-cis})}{dt} \quad \text{et} \quad \frac{d(EO_i)}{dt} = \frac{d(O\text{-trans})}{dt}$$

soit $$\frac{O\text{-cis}}{O\text{-trans}} = \frac{EO_p}{EO_i} = \frac{k_{O,p}}{k_{O,i}} \cdot \frac{1-\alpha}{\alpha}$$

Dans la mesure où la paire d'ions peut présenter également la forme $E^{\ominus}_W M^{\oplus}$, une partie de l'éther d'énol provenant de la paire d'ions $EO_p$ sera sous forme trans et les inégalités suivantes sont alors vérifiées :

$$\frac{d(O\text{-trans})}{dt} > \frac{d(EO_i)}{dt}$$

et $$\frac{d(O\text{-cis})}{dt} < \frac{d(EO_p)}{dt}$$

et par conséquent $$\frac{O\text{-cis}}{O\text{-trans}} < \frac{EO_p}{EO_i}$$

$k_{O,p}$, qui se rapporte à deux espèces différentes, n'est plus une constante de vitesse simple.

En définitive la relation suivante est vérifiée :

$$\frac{O\text{-cis}}{O\text{-trans}} \leqslant \frac{k_{O,p}}{k_{O,i}} \frac{1-\alpha}{\alpha} \qquad (18)$$

l'égalité étant atteinte si toute la paire d'ions est sous forme chélatée, l'inégalité intervenant lorsque l'énolate associé au cation peut présenter une structure en W.

La constante expérimentale de O-nucléophile pour l'ion $N^{\oplus}Bu_4$, $k_O^{N^{\oplus}Bu_4}$ représente une valeur approchée, par défaut, de $k_{O,i}$ *

$$k_O^{N^{\oplus}Bu_4} < k_{O,i}$$

Pour un cation donné $M^{\oplus}$, la constante expérimentale de O-nucléophile $k_O^{M^{\oplus}}$ représente une valeur approchée, mais par excès (car l'anion dissocié est susceptible aussi de prendre part à la réaction) de la constante de nucléophilie de la paire d'ions $k_{O,p}^{M^{\oplus}}$ : $k_O^{M^{\oplus}} \geqslant k_{O,p}^{M^{\oplus}}$

L'inégalité (18) précédente entraîne donc à plus forte raison

$$\left(\frac{O\text{-cis}}{O\text{-trans}}\right)_{M^{\oplus}} \leqslant \frac{k_O^{M^{\oplus}}}{k_O^{N^{\oplus}Bu_4}} \frac{1-\alpha}{\alpha}$$

soit : $$\left(\frac{\alpha}{1-\alpha}\right)_{M^{\oplus}} \leqslant \left(\frac{O\text{-cis}}{O\text{-trans}}\right)^{-1}_{M^{\oplus}} \frac{k_O^{M^{\oplus}}}{k_O^{N^{\oplus}Bu_4}} \qquad (19)$$

---

* La forme dissociée de l'énolate est donc supposée plus "libre" que l'énolate de tétrabutylammonium dans le monoglyme considéré globalement. Voir paragraphe II A-5, page 113.

Pour les énolates de potassium et de lithium à concentration 0,05 M, l'application de (19) donne :

$$\left(\frac{\alpha}{1-\alpha}\right)_{K^{\oplus}} \leqslant \frac{1}{0,9} \quad \frac{1,20\ 10^{-3}}{9,75\ 10^{-1}} \quad \alpha_{K^{\oplus}} \leqslant 1,4\ 10^{-3}$$

$$\left(\frac{\alpha}{1-\alpha}\right)_{Li^{\oplus}} \leqslant \frac{1}{20} \quad \frac{9,4\ 10^{-6}}{9,75\ 10^{-1}} \quad \alpha_{Li^{\oplus}} \leqslant 4,8\ 10^{-7}$$

Ces valeurs de $\alpha$ sont très faibles. Nous rejoignons donc les conclusions de ZAUGG (8) basées sur des données spectroscopiques : dans le monoglyme, les énolates alcalins de composés $\beta$-dicarbonylés à pouvoir chélatant sont sous forme associée.

c) C-alcoylation

Il nous reste à estimer les parts respectives que prennent la paire d'ions et l'ion dissocié à la réaction de C-alcoylation.

Désignons par $EC_p$ le produit C-alcoylé provenant de la paire d'ions, par $EC_i$ le produit C-alcoylé provenant de l'ion dissocié. Un raisonnement analogue à celui tenu pour la O-alcoylation nous conduit à la relation :

$$\frac{EC_p}{EC_i} = \frac{k_{C,p}}{k_{C,i}} \frac{1-\alpha}{\alpha} \qquad (20)$$

$k_{C,p}$ et $k_{C,i}$ : constantes de C-nucléophilie pour la paire d'ions et l'ion dissocié.

La relation (18) peut s'écrire :

$$\frac{1-\alpha}{\alpha} \geqslant \frac{\text{O-cis}}{\text{O-trans}} \frac{k_{O,i}}{k_{O,p}} \qquad (21)$$

En combinant (20) et (21), il vient :

$$\frac{EC_p}{EC_i} \frac{k_{C,i}}{k_{C,p}} \geqslant \frac{\text{O-cis}}{\text{O-trans}} \frac{k_{O,i}}{k_{O,p}}$$

soit : $$\frac{EC_p}{EC_i} \geqslant \frac{O\text{-cis}}{O\text{-trans}} \frac{k_{C,p}}{k_{O,p}} \frac{1}{k_{C,i}/k_{O,i}}$$

Le rapport C/O expérimental pour l'ion $N^{\oplus}Bu_4$ : $(\frac{C}{O})^{N^{\oplus}Bu_4}$ représente une valeur approchée, par excès, du rapport $\frac{C}{O}$ pour l'anion dissocié : $(\frac{C}{O})_i = \frac{k_{C,i}}{k_{O,i}}$

$$\frac{k_{C,i}}{k_{O,i}} \leqslant (\frac{C}{O})^{N^{\oplus}Bu_4}$$ (voir note de la page 133)

Pour un cation donné $M^{\oplus}$, le rapport C/O expérimental $(\frac{C}{O})^{M^{\oplus}}$ représente une valeur approchée par défaut (car l'anion dissocié, qui conduit à un pourcentage de O-alcoylation élevé, est susceptible de prendre part lui aussi à la réaction) du rapport $k_{C,p}{}^{M^{\oplus}}/k_{O,p}{}^{M^{\oplus}}$

$$\frac{k_{C,p}{}^{M^{\oplus}}}{k_{O,p}{}^{M^{\oplus}}} \geqslant (\frac{C}{O})^{M^{\oplus}}$$

L'inégalité (22) entre donc a fortiori la relation :

$$(\frac{EC_p}{EC_i})^{M^{\oplus}} \geqslant (\frac{O\text{-cis}}{O\text{-trans}})^{M^{\oplus}} (\frac{C}{O})^{M^{\oplus}} (\frac{O}{C})^{N^{\oplus}Bu_4} \qquad (23)$$

Appliqué aux différents énolates alcalins dans leur réaction avec le tosylate d'éthyle, le calcul à partir de (23) donne :

TABLEAU 27

| $M^{\oplus}$ (a) | $Li^{\oplus}$ | $Na^{\oplus}$ | $K^{\oplus}$ | $Cs^{\oplus}$ |
|---|---|---|---|---|
| $EC_p / EC_i$ | $\geqslant 180$ | $\geqslant 115$ | $\geqslant 20$ | $\geqslant 2{,}05$ |
| % de C- alcoylation au niveau de la paire d'ions. | $\backsim 100\%$ | $\geqslant 99\%$ | $\geqslant 95\%$ | $\geqslant 66\%$ |

(a) $C_{\text{énolate}} = 0{,}05$ M sauf pour le césium ( 0,022 à 0,025 M )

La réaction de C-alcoylation se déroule donc presque exclusivement au niveau de la paire d'ions, sauf peut-être pour l'énolate de césium ; toutefois, dans ce dernier cas, le rapport $EC_p/EC_i = 2,05$ peut paraître nettement sous-estimé, d'une part parce que le rapport $(O/C)^{N^+Bu}4$ est plus petit que le rapport $(O/C)_i$ (sans doute d'un facteur $\sim 2$ ; voir tableau 34, page 151), d'autre part parce que, pour un cation de cette taille, l'existence d'une paire d'ions du type $E^{\ominus}_W\ Cs^{\oplus}$ est vraisemblable.

Rappelons que BRANDSTRÖM avait montré, en s'appuyant sur des arguments purement cinétiques que la réaction de C-méthylation des énolates alcalins de $CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ par $CH_3I$ dans le tertiobutanol se faisait aussi exclusivement au niveau de la paire d'ions (56). Récemment, ZAUGG est arrivé à la même conclusion pour la réaction du sel de sodium du n-butylmalonate d'éthyle avec n-Bu-Br dans le DMF (132).

En conclusion, pour les énolates alcalins de l'acétylacétate dans le monoglyme, la proportion de forme dissociée paraît extrêmement faible. Néanmoins, mis à part le cas de l'énolate de lithium, cette espèce joue un rôle effectif dans la réaction de O-alcoylation : ceci est l'indice d'une différence de réactivité considérable entre énolate dissocié et énolate associé au cation dans un tel milieu. Cet écart de réactivité est moins prononcé pour la réaction de C-alcoylation où la forme associée joue un rôle quasi exclusif.

Pour les gros cations, la possibilité d'existence d'une forme non chélatée de la paire d'ions a été évoquée. Cette hypothèse, très probable dans le cas des énolates de tétrabutylammonium et de césium, peut encore s'envisager pour l'énolate de potassium ; à l'état associé, les énolates de lithium et de sodium n'existent, par contre, que sous forme de chélate.

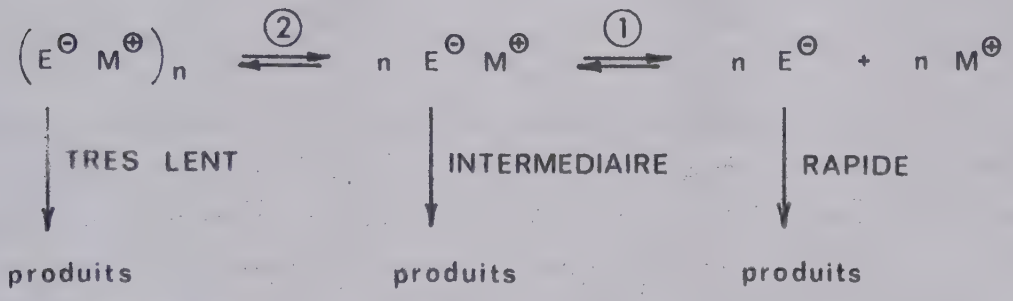
### II A-4-2 - Existence d'agrégats de paires d'ions

#### a) Arguments en faveur de l'existence d'agrégats de paires d'ions

Les résultats expérimentaux montrent que l'augmentation de la concentration en énolate entraîne une diminution importante des constantes de nucléophilie.

Comme nous l'avons déjà souligné, une telle variation ne peut s'expliquer par un simple déplacement de l'équilibre de dissociation $E^{\ominus} + M^{\oplus} \rightleftharpoons E^{\ominus}M^{\oplus}$ puisque l'addition d'un sel chimiquement inerte, $Ph_4B^{\ominus}M^{\oplus}$, ne se traduit pas par une baisse de la réactivité ; d'autre part, nous avons vu dans le précédent paragraphe que l'ion dissocié ne participait pas à la réaction de C-alcoylation.

Une explication cohérente des effets de sel et de concentration en énolate est possible si l'on admet que, dans le monoglyme, les paires d'ions ont tendance à se grouper en agrégats. La réaction d'alcoylation peut alors être schématisée de la façon simplifiée suivante :

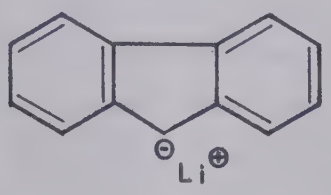



- Par augmentation de la concentration en énolate, l'équilibre ① est déplacé vers la paire d'ions (augmentation des rapports C/O et O-cis/O-trans, baisse de réactivité) et l'équilibre ② vers l'agrégat (baisse de réactivité).

- Par addition de $Ph_4B^{\ominus}M^{\oplus}$, l'équilibre ① est déplacé vers la paire d'ions par effet de cation commun (augmentation de C/O et O-cis/O-trans) ; l'équilibre ② serait par contre déplacé vers la forme non agrégée d'où l'augmentation de la réactivité générale et de C-alcoylation observée.

Un déplacement dans ce sens n'est pas en soi surprenant puisque l'addition de tétraphénylborate doit augmenter la polarité du milieu. Ainsi, en solution benzènique, le sulfocyanate de tétra-isobutylammonium forme des agrégats dont la taille est maximum pour une solution 0,14 M, puis décroît pour des concentrations en sel supérieures. D'autres électrolytes présentent un comportement similaire (133).

Les phénomènes d'agrégation de substances ioniques en milieu aprotique peu polaires (éthers, benzène) sont très fréquents. Ainsi, HOGENESCH et SMID (134) se basent sur des données cinétiques pour suggérer que le fluorényle de lithium 38



38

forme des agrégats d'environ cinq molécules dans le THF et le monoglyme. Ces mêmes auteurs (95,135) ont étudié les spectres UV des fluorényles alcalins dans une série d'éthers. Pour rendre compte des variations de certaines bandes d'absorption avec la température et le solvant, ils proposent un équilibre entre paire d'ions de contact $F^{\ominus}M^{\oplus}$ et paire d'ions séparés par le solvant $F^{\ominus}//M^{\oplus}$ (62,95)

$$F^{\ominus}M^{\oplus} \rightleftharpoons F^{\ominus}//M^{\oplus}$$

Les deux espèces, différemment solvatées, n'absorberaient pas de la même façon et les variations de spectres observées correspondraient en fait à un déplacement de l'équilibre ci-dessus. Dans sa revue sur les solutions de composés organométalliques en solvant éthéré (65), GARST fait remarquer, qu'au lieu d'un équilibre du type $F^{\ominus}M^{\oplus} \rightleftharpoons F^{\ominus}//M^{\oplus}$, on peut tout aussi bien faire intervenir un (ou des) équilibre entre diverses formes d'agrégation ; l'anion fluorényle, selon qu'il appartient à tel ou tel type d'agrégat, serait diversement solvaté et présenterait donc des propriétés spectroscopiques différentes.

De son côté, ZAUGG (12,132,136) évalue à 10.000-11.000 le poids moléculaire moyen des agrégats du sel de sodium du n-butylmalonate d'éthyle en solution benzènique 0,14 M, soit en moyenne 40 molécules par agrégat. L'emploi de certains additifs à faible concentration (DMSO, HMPT, DMF, DME, THF, etc...) tend à dissocier ces agrégats et à augmenter la nucléophilie de l'anion dans des proportions importantes. De même, les polyéthers

cycliques de PEDERSEN (137) et les diamines génératrices de cryptates de LEHN (138) exaltent, en milieu peu dissociant, la nucléophilie des anions en déplaçant vers la droite les équilibres ① et ② du schéma de la page 137 (88,132,139).

Dans le monoglyme (DME) pur, le sel de sodium de l'ester-n-butylmalonique existe à l'état de monomère (136) ; dans ce solvant, la tendance à l'agrégation des sels alcalins du n-butylmalonate d'éthyle serait donc beaucoup plus faible que celle des sels correspondants de l'acétylacétate d'éthyle. L'une des raisons, au moins, de cette différence de comportement pourrait être la suivante. De nombreux auteurs, notamment ZAUGG (140,141) et GARST (65) ont montré que le pouvoir dissociant* des solvants aprotiques dipolaires dépendait essentiellement de leur capacité de solvatation spécifique des cations ; d'autre part, on peut estimer avec GARST (65) que le cation à l'état dissocié est davantage solvaté que le cation engagé dans une paire d'ions** et que pour ce dernier la structure de l'anion qui lui est opposé joue un rôle important : plus forte sera l'affinité de l'anion pour le cation, plus réduite sera la solvatation de ce dernier, et donc de la paire d'ions toute entière, par les molécules de solvant. Dans le cas qui nous intéresse, il ne fait pas de doute que l'affinité pour les cations de l'énolate de l'acétylacétate d'éthyle (à la fois carbanion et oxyanion) est beaucoup plus grande que celle de l'anion du n-butylmalonate d'éthyle dont la structure est proche de celle d'un simple carbanion ; on doit donc s'attendre à ce que les énolates de l'acétylacétate sous forme associée soient moins solvatés en milieu aprotique et présentent, toutes choses égales par ailleurs, une plus forte tendance à l'agrégation.

b) Travaux de BRANDSTRÖM dans le tertiobutanol (56)
Comparaison avec nos résultats dans le monoglyme.

Les constantes de vitesse mesurées par BRANDSTRÖM pour la C-alcoylation par l'iodure de méthyle des énolates alcalins de

---

* Nous voulons parler du pouvoir dissociant au sens large, c'est-à-dire non seulement des paires d'ions mais de tout agrégat d'espèces ioniques (agrégats de paires d'ions, ions triples, etc...)

** De la même façon que nous avons estimé, en milieu protonique, que la solvatation par liaison hydrogène était plus importante pour l'anion dissocié que pour l'anion associé à un cation.

$CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$ dans le tertiobutanol à 25°C sont reportées ci-dessous :

TABLEAU 29

| $M^{\oplus}$ | $Li^{\oplus}$ | $Na^{\oplus}$ | $K^{\oplus}$ | $Rb^{\oplus}$ | $Cs^{\oplus}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| $10^4$ k (l/mol min) | 205 | 725 | 1 370 | 1 800 | 2 060 |

Si on porte le logarithme de ces valeurs en fonction de l'inverse du rayon ionique du cation associé, les points obtenus s'alignent sur une droite (Fig. 19). Pour BRANDSTRÖM, l'obtention d'une telle droite indique que seule la paire d'ions participe à la réaction. L'ordonnée à l'origine, log k = $\bar{1}$,88 soit k = 7600 $10^{-4}$, caractérise en quelque sorte la nucléophilie d'une espèce fictive : l'énolate de l'acétylacétate d'éthyle associé à un cation de rayon infini ($1/r_i = 0$). On peut admettre que cette espèce constitue une bonne approximation de l'énolate dissocié dans t-Bu OH et la constante de nucléophilie $k_{C,i}$ de l'ion dissocié serait donc voisine de 7600 $10^{-4}$ 1/mol mn à 25°C.

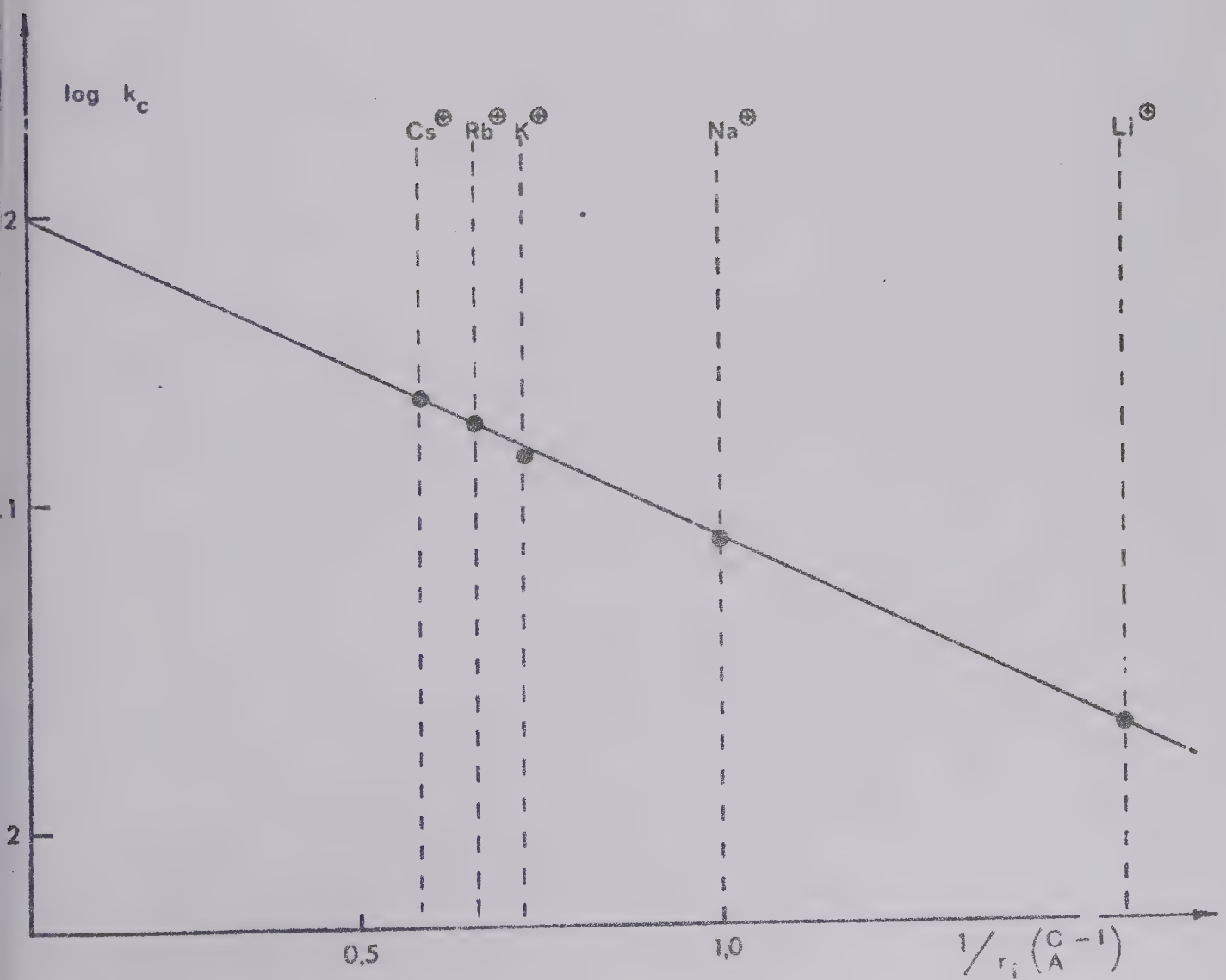
Si maintenant, nous ramenons les valeurs des constante $k_C^{M^{\oplus}}$ pour chaque cation à la valeur de $k_C^{Li^{\oplus}}$ prise comme unité, nous obtenons la série suivante :

TABLEAU 30

Réactif alcoylant : $CH_3I$ Solvant : ter-Butanol

| $M^{\oplus}$ | $Li^{\oplus}$ | $Na^{\oplus}$ | $K^{\oplus}$ | $Rb^{\oplus}$ | $Cs^{\oplus}$ | " Enolate dissocié " |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $k_C^{M^{\oplus}} / k_C^{Li^{\oplus}}$ | 1 | 3.5 | 6.75 | 8,8 | 10 | 38 |

Fig. 19 - Alcoylation des énolates alcalins de l'acétylacétate par l'iodure de méthyle dans le tertiobutanol à 25°C. (BRANDSTRÖM)
Diagramme du logarithme de la constante de nucléophilie $k_C$ en fonction de l'inverse du rayon ionique du cation associé.



Dans notre cas, les points obtenus en portant les logarithmes des constantes de vitesse en fonction de l'inverse du rayon du cation associé ne sont pas alignés et il n'est donc pas possible d'extrapoler à $1/r_i = 0$. Comme précédemment, nous considérerons que l'énolate de tétrabutylammonium constitue une bonne approximation de l'énolate dissocié. En ramenant les valeurs des différentes constantes $k_C^{M^\oplus}$ à la valeur de $k_C^{Li^\oplus}$ prise comme unité, nous obtenons :

TABLEAU 31

Solvant : monoglyme

| $k_C^{M^\oplus} / k_C^{Li^\oplus}$ — $M^\oplus$ / $C_2H_5X$ | $Li^\oplus$ | $Na^\oplus$ | $K^\oplus$ | $N^\oplus Bu_4$ ∿ énolate dissocié |
|---|---|---|---|---|
| $C_2H_5I$ | 1 | 60 | 160 | 18 000 |
| $C_2H_5Br$ | 1 | 59 | 200 | 34 000 |
| $C_2H_5OTs$ | 1 | 100 | 270 | 11 000 |

Les différences de réactivité des divers énolates sont donc considérablement plus importantes dans le monoglyme que dans le tertiobutanol. Une explication possible est la suivante : la tendance à former des agrégats serait beaucoup moins prononcée dans le tertiobutanol. Dans le monoglyme, au contraire, les écarts de réactivité observés reflèteraient non seulement les différences de nucléophilie intrinsèque des énolates, mais également leur plus ou moins grande tendance à l'association, celle-ci devenant maximum avec les petits cations (interactions coulombiennes à faible tendance, donc très énergiques).

A l'appui de cette hypothèse, on peut signaler que BRANDSTRÖM obtient de bonnes droites du second ordre jusqu'à plus de 70-80% de réaction ; toutefois, ceci ne constitue pas un critère absolu pour rejeter la présence

d'agrégats (12). D'autre part, on peut se demander pourquoi le tertiobutanol aurait un tel effet dissociant sur les agrégats : constante diélectrique supérieure à celle du monoglyme ( $\varepsilon$ = 12 contre $\varepsilon$ = 7), léger pouvoir donneur de liaison hydrogène? Des études comparatives plus précises (emploi d'un même réactif alcoylant dans les deux cas, etc...) seraient nécessaires pour confirmer notre hypothèse.

Pour terminer, notons que dans le THF, solvant proche par ses propriétés du monoglyme, UGELSTAD (142) trouve également des différences de réactivité très importante entre phénate de potassium et phénate de tétrabutylammonium : le second est 2,1 $10^3$ fois plus réactif vis-à-vis de BuCl et 4,7 $10^3$ fois plus réactif vis-à-vis de BuBr que le premier (25°C). A titre comparatif, nous trouvons pour la O-alcoylation de $CH_3-CO-\overset{\ominus}{C}H-CO_2C_2H_5$ dans le monoglyme (40°C) un rapport $k_0^{N^{\oplus}Bu_4}/k_0^{K^{\oplus}}$ de 2,3 $10^3$ avec EtBr et de 0,73 $10^3$ avec EtOTs.

II A-4-3 - Rapport C-alcoylation/O-alcoylation. Assistance électrophile au départ des groupements tosylate et sulfate

L'augmentation du rapport C/O lorsque diminue la taille du cation dans la série $N^+Bu_4 \longrightarrow Na^+$ et lorsqu'on passe du tosylate au bromure, puis à l'iodure d'éthyle, constitue un fait absolument général (voir Introduction, premier paragraphe) et nous ne reviendrons pas sur ces questions.

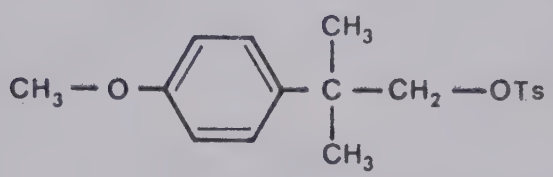
La faible proportion d'éther d'énol obtenue dans la réaction de l'énolate de lithium avec TsOEt et $SO_4Et_2$ est, par contre, exceptionnelle. Un tel renversement du rapport C/O n'a pas lieu avec EtBr ; toutefois, l'augmentation de ce rapport (de 60 à 70-75) lorsqu'on passe du sodium au lithium peut paraître anormalement faible.

L'éther d'énol obtenu dans la réaction avec TsOEt est constitué à plus de 95% par l'isomère cis ; l'ion dissocié n'est dons pas responsable de la forte proportion de O-alcoylation.

L'hypothèse d'un relâchement de l'interaction anion-cation pour l'énolate de lithium (par rapport aux énolates de potassium et sodium) en raison des propriétés complexantes du monoglyme vis-à-vis des petits cations (7,65 à 68) est aussi à rejeter. En effet, l'augmentation de la O-alcoylation devrait s'accompagner d'une augmentation de la réactivité globale, ce qui n'est pas le cas.

Nous pensons qu'il est possible d'interpréter nos résultats par une assistance électrophile du cation lithium au départ des groupements $TsO^{\ominus}$ et $EtOSO_3^{\ominus}$.

WINSTEIN et Coll. (143) ont mis en évidence, dans certains solvants aprotiques peu polaires, une accélération considérable de la vitesse d'ionisation du p-toluène sulfonate de p-méthoxynéophyle 39 par assistance électrophile du lithium.



39

Par addition de perchlorate de lithium ($C = 5\ 10^{-2}$ M), la réaction est accélérée 25 fois dans le THF et plus de 40.000 fois dans l'éther ; dans les solvants plus polaires (acétone, DMSO), l'effet de sel ne se manifeste plus.

Ces résultats donnent la mesure des forces d'interaction lithium-sulfonate en milieu aprotique de faible constante diélectrique. Dans notre cas, une telle interaction doit rendre plus électropositif le carbone électrophile et favoriser la O-alcoylation.

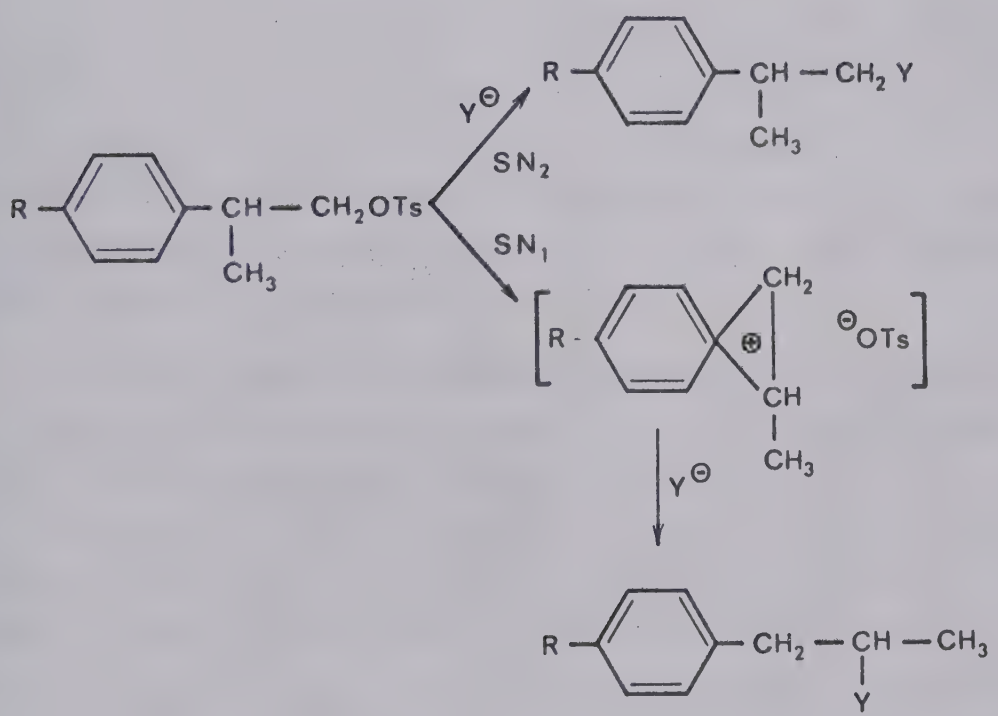
$Li^{\oplus}$ est un acide dur et il n'est pas surpenant que l'assistance électrophile joue davantage lorsque les groupes partants sont $TsO^{\ominus}$ et $EtOSO_3^{\ominus}$, bases oxygénées dures, que lorsqu'il s'agit de $Br^{\ominus}$, base plus molle ; ainsi, WINSTEIN observe que dans l'acide acétique l'effet catalytique des sels de lithium sur la vitesse d'ionisation est deux fois plus importante pour le tosylate que pour le bromure ou le chlorure de néophyle (144).

Dans le même ordre d'idées, vis-à-vis des donneurs de liaison hydrogène, acides durs, le groupement tosylate se comporte comme un bon accepteur, supérieur au chlorure, bromure ou iodure (60,145) et l'assistance

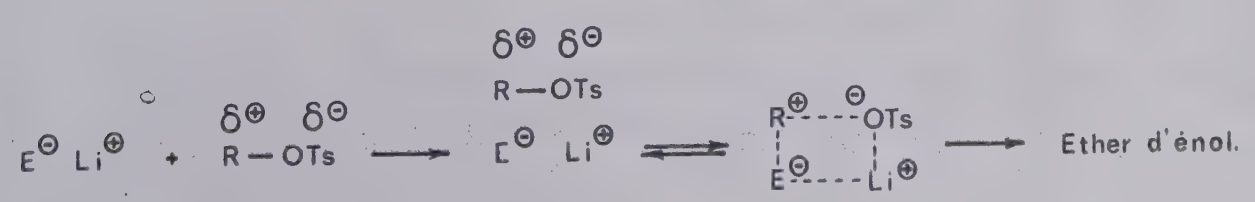
par liaison hydrogène a été invoquée pour rendre compte de l'accélération de la réaction :

$$R - OTs + \overset{\ominus}{C}N \longrightarrow R - CN + TsO^{\ominus}$$

observée lorsqu'on ajoute de l'eau au HMPT anhydre (146). De même, l'assistance par liaison hydrogène à la rupture de la liaison C-OTs est en partie responsable du fait que dans les réactions de substitution nucléophile les tosylates d'aryle-2 propyle réagissent davantage selon un processus $SN_1$ (avec participation moléculaire) en milieu hydroalcoolique que dans le DMF, solvant aprotique, où le processus $SN_2$ est plus favorisé (147).




L'hypothèse de l'assistance électrophile pour rendre compte de l'inversion de l'évolution du rapport C/O nous paraît donc raisonnable et un schéma possible pour la O-alcoylation serait le suivant :



Un tel mécanisme ionique nous paraît plus vraisemblable qu'un mécanisme assisté car, dans cette dernière hypothèse, il est difficile de construire un état de transition dans lequel groupe partant, carbone électrophile et groupe entrant soient colinéaires.

Il y a près de 20 ans, KORNBLUM (33) a étudié de façon approfondie l'alcoylation des nitrites d'argent par les halogénures d'alcoyle ; l'anion nitrite est un nucléophile ambident susceptible de réagir soit sur un oxygène (formation d'esters nitreux) soit sur l'azote (formation de nitroparaffines).

$$\overset{\ominus}{O} - \overset{-}{N} = O \xrightarrow{RX} R - NO_2 + ONOR$$

KORNBLUM a notamment montré que le nitrite d'argent en milieu peu polaire donnait avec l'iodo-2 octane un pourcentage de O-alcoylation supérieur à celui du nitrite de sodium dans le DMF. L'orientation de l'alcoylation vers le centre le plus électronégatif des anions ambidents lorsqu'on s'adresse aux sels d'argent semble d'ailleurs générale (anions cyanure, amidine, énolate (33 et réf. citées), sels d'hydroxy-2 pyrimidines (148) et de pyridone-2 (149-150).

Pour rendre compte de ce phénomène, parmi d'autres tels que, par exemple, la plus grande réactivité des halogénures tertiaires que primaires vis-à-vis du nitrite d'argent, KORNBLUM a proposé (33) une assistance au départ de $I^{\ominus}$, $Br^{\ominus}$, $Cl^{\ominus}$ par le cation $Ag^{\oplus}$. Cette assistance rendrait plus électropositif le carbone électrophile et augmenterait son affinité pour le site électronégatif des systèmes ambidents.

Notre tentative d'explication concernant l'orientation de la réaction d'alcoylation de l'énolate de lithium par TsOEt se rapproche donc formellement de celle de KORNBLUM (toutefois, l'interaction $Li^{\oplus}$-tosylate est certainement beaucoup plus faible que l'interaction $Ag^{\oplus}$-iodure).

Il est remarquable que le cation $Ag^{\oplus}$, entité molle, exerce un effet important sur les réactifs électrophiles mous (iodures, bromures) mais négligeable sur les réactifs électrophiles durs (tosylate, méthane sulfonate) qui ne réagissent pas avec le nitrite d'argent (33), alors que dans notre cas l'assistance électrophile par le lithium (entité dure) se manifeste essentiellement avec TsOEt et peu ou pas avec BrEt.

II A-4-4 - Variations des différences de nucléophilie entre les divers énolates alcalins en fonction de la nature du réactif alcoylant

La nucléophilie des énolates alcalins de l'acétyl-acétate d'éthyle dans le monoglyme augmente à mesure que l'interaction anion-cation se relache. On peut se demander quelle est l'influence de la nature de l'agent électrophile sur cette variation de nucléophilie.

Dans les tableaux 32 et 33 figurent les valeurs des rapports $k_{RX}/k_{RY}$ pour tous les énolates alcalins et pour chaque couple d'électrophile RX-RY.

TABLEAUX 32 - 33

C — ALCOYLATION

| | $\frac{k\ EtBr}{k\ EtOTs}$ | $\frac{k\ EtI}{k\ EtOTs}$ | $\frac{k\ EtI}{k\ EtBr}$ |
|---|---|---|---|
| $Li^{\oplus}$ | 3,2 | 77 | 24 |
| $Na^{\oplus}$ | 2,0 | 47 | 24 |
| $K^{\oplus}$ | 2,4 | 45 | 19 |
| $N^{\oplus}Bu_4$ | 10 | 130 | 13 |

O — ALCOYLATION

| | $\frac{k\ EtBr}{k\ EtOTs}$ | $\frac{k\ EtI}{k\ EtOTs}$ | $\frac{k\ EtI}{k\ EtBr}$ |
|---|---|---|---|
| $Li^{\oplus}$ | $\sim$ 0,10 | | |
| $Na^{\oplus}$ | $\sim$ 0,22 | | |
| $K^{\oplus}$ | 0,28 | | |
| $N^{\oplus}Bu_4$ | 0,76 | 3,3 | 4,3 |

Les rapports $k_{EtBr}/k_{EtOTs}$ et $k_{EtI}/k_{EtOTs}$ sont les plus significatifs en raison de la différence de dureté entre bromure et iodure d'une part, tosylate d'autre part. En ce qui concerne la C-alcoylation, ces deux rapports varient de façon similaire, en ce sens que les valeurs sont minimum pour $Na^{\oplus}$ et $K^{\oplus}$ et remontent pour les deux cations extrêmes $Li^{\oplus}$ et $N^{\oplus}Bu_4$. Pour la O-alcoylation, la décroissance de $k_{EtBr}/k_{EtOTs}$ est continue dans la série $N^{\oplus}Bu_4 \longrightarrow Li^{\oplus}$.

Essai d'interprétation

Dans l'état de transition d'une réaction $SN_2$ groupe entrant, groupe sortant et centre électrophile sont colinéaires (voir par ex. (151) p.93 -94).

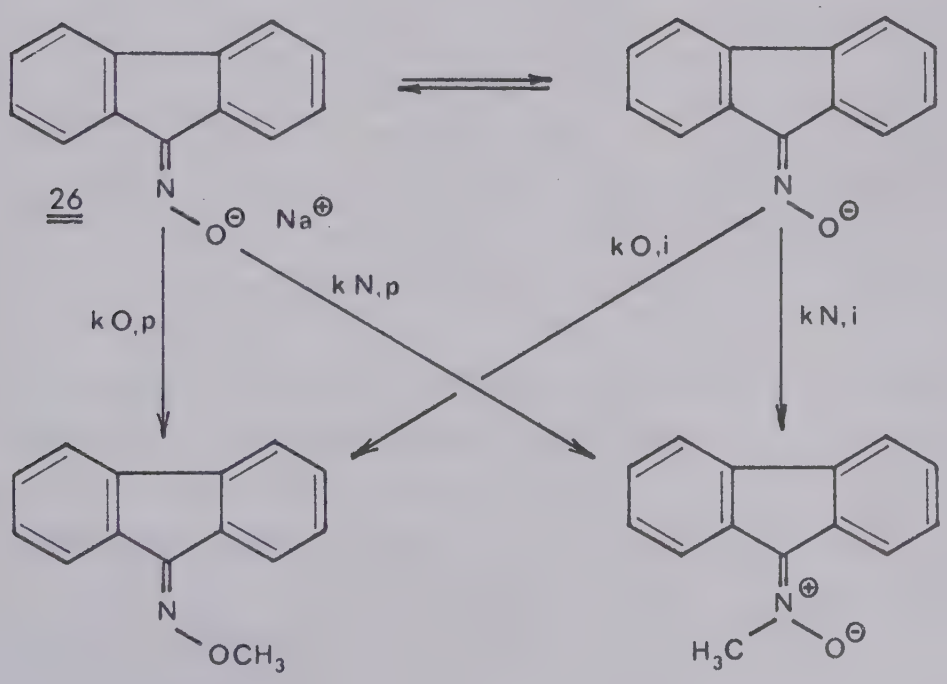
Cette disposition permet en effet un recouvrement optimal des orbitales moléculaires.

Pour KORNBLUM (7,9,10), l'effet inhibiteur exercé par un cation $M^{\oplus}$, à proximité du nucléophile, résiderait dans la perte de cette colinéarité due à la répulsion électrostatique entre $M^{\oplus}$ et le centre électrophile et à l'attraction électrostatique entre ce même cation et les groupes entrant et sortant :

Il en résulterait un moins bon recouvrement des orbitales moléculaires.

L'accroissement des rapports $k_{EtI}/k_{EtBr}$ et $k_{EtBr}/k_{EtOTs}$ dans la série des énolates de sodium, potassium ⟶ tétrabutylammonium (le cas de l'énolate de lithium sera discuté plus loin), pourrait signifier que bromure et iodure seraient plus sensibles à cette perte de colinéarité. Cette conclusion nous semble compatible avec la théorie des acides et bases durs et mous (38). Le groupement tosylate est un groupement dur ; il a tendance à donner des réactions "sous contrôle de charge" pour lesquelles les interactions électrostatiques dominent dans l'état de transition (état de transition à caractère ionique). Le bromure et l'iodure, entités molles, donnent au contraire des réactions "sous contrôle d'orbitale frontière" ; les recouvrements d'orbitales y sont important dans l'état de transition (état de transition à caractère covalent) (39,40) ; de telles réactions doivent être plus sensibles à la perte de colinéarité puisque les recouvrements d'orbitales dépendent étroitement des facteurs géométriques.

Dans un travail récent, SMITH et HANSON (88) ont étudié les nucléophilies relatives des formes dissociée et associée de l'oximate de sodium de la fluorénone 26 vis-à-vis de $CH_3I$ et $CH_3OTs$ dans un mélange acétonitrile-tertiobutanol.



L'iodure de méthyle se montre globalement plus réactif que le tosylate de méthyle vis-à-vis de l'ion libre : $(\frac{k_{CH_3I}}{k_{CH_3OTs}})_i = 1,5$, tandis que les deux réactifs ont à peu près la même affinité pour l'oximate de sodium associé : $(\frac{k_{CH_3I}}{k_{CH_3OTs}})_{Na^{\oplus}} = 0,85$. Ces résultats et les nôtres vont donc dans le même sens. Toutefois, la situation est plus complexe lorsque les constantes globales sont disséquées en constantes $k_N$ et $k_O$ de N- et de O-alcoylation.

UGELSTAD (142) a comparé la nucléophilie du phénate de potassium et celle du phénate de $N^{\oplus}Bu_4$ dans toute une série de solvants ; dans la totalité des cas, la différence de réactivité entre les deux espèces est, de façon significative, plus importante lorsque l'agent alcoylant est BuBr que lorsqu'il s'agit de BuCl. BuBr étant un réactif plus mou que BuCl, ce résultat concorde avec les données précédentes.

Récemment, REUTOV et Coll. (26) ont montré , dans les réactions d'alcoylation de l'énolate de sodium de l'acétylacétone et de l'énolate de potassium de l'acétylacétate d'éthyle par des tosylates d'alcoyle, que la proportion de O-alcoylation diminuait avec la ramification du radical alcoylé :

$$CH_3 > Et > iPr$$

L'ordre inverse est observé avec bromure et iodure d'alcoyle :

$$CH_3 < Et < iPr$$

Les auteurs proposent l'interprétation suivante : pour les iodures et bromures d'alcoyle, ce sont les facteurs stériques qui commandent l'orientation de la réaction, favorisant la C-alcoylation lorsque l'encombrement est important ; pour les tosylates, les facteurs stériques passent au second plan et ce sont les effets polaires qui deviennent décisifs ; la diminution de la O-alcoylation en passant de R = $CH_3$ à R = iPr traduirait le caractère électrodonneur des radicaux alcoylés par rapport à l'atome d'hydrogène.

HOFFMAN (152) a constaté que dans la réaction

$$pCH_3\text{-}C_6H_5S^{\ominus} + CH_3\text{-}(CH_2)_n - X \xrightarrow[EtOH]{SN_2} pCH_3\text{-}C_6H_4SR + X^{\ominus}$$

le rapport $k_{OTs}/k_{Br}$ croît régulièrement quand n augmente.

Les tosylates d'alcoyle apparaîtraient donc comme moins sensibles à la gêne stérique que les halogénures. Or, au niveau de l'état de transition, cette gêne stérique constitue en définitive un obstacle à un bon recouvrement des orbitales (difficulté d'approche du groupe entrant, entrave à l'établissement d'une bonne colinéarité).

Cas de l'énolate de lithium

La réactivité de l'énolate de lithium peut s'interpréter à la lumière de l'interaction $TsO^{\ominus}$-$Li^{\oplus}$ ; cette interaction, comme en témoignent les valeurs de rapport C/O obtenus, exalte la dureté relative du tosylate d'éthyle par rapport à celle du bromure : d'où, par rapport à l'énolate de sodium, une augmentation des rapports $k_{EtBr}/k_{EtOTs}$ et $k_{EtI}/k_{EtOTs}$ pour la C-alcoylation (site nucléophile mou) et une diminution du rapport $k_{EtBr}/k_{EtOTs}$ pour la O-alcoylation (site nucléophile dur).

II A-4-5 - Réactivité de l'énolate de tétrabutylammonium

BRANDSTRÖM vient récemment de montrer que les sels de $N^{\oplus}Bu_4$ de nombreux carbanions sont très rapidement alcoylés en solvant aprotique non polaire ($CHCl_3$). Cette méthode appliquée successivement à l'alcoylation par des iodures d'alcoyle du cyanoacétate de méthyle (153a) de l'acétylacétate de méthyle (153b), du benzoylmalonate d'éthyle (153c) et de l'acétylacétone (153d) donne dans tous les cas de très bons rendements ; elle peut ainsi concurrencer avantageusement sur le plan préparatif les alcoylations en milieu aprotique dipolaire qui ont, par ailleurs, l'inconvénient de donner des pourcentages de sous-produit de O-alcoylation nettement plus élevés.

De leur côté, GORDON et VARUGHESE (154) ont émis l'hypothèse que les ions halogénures $X^{\ominus} = Cl^{\ominus}$, $Br^{\ominus}$, $I^{\ominus}$ étaient plus libres à l'état de sel de tétra-n-pentylammonium fondu

$$(nC_5H_{11})_4N^{\oplus}\ X^{\ominus}$$

qu'en solution dans le DMSO ou le DMF où l'on sait que toute solvatation des anions n'a pas entièrement disparu (60).

Il nous a alors paru intéressant de comparer d'un point de vue cinétique l'alcoylation de l'énolate de tétrabutylammonium dans le monoglyme avec les résultats obtenus dans les solvants aprotiques dipolaires.

En raison des dimensions importantes du cation $N^{\oplus}Bu_4$ et de la faiblesse des interactions énolate-cation qui doit en résulter, il est en effet raisonnable de supposer que l'énolate de $N^{\oplus}Bu_4$, dans un solvant peu polaire comme le monoglyme, soit plus libre que ce même énolate dissocié dans un solvant aprotique fortement dipolaire (interactions anion-dipôle non négligeables).

Dans le tableau 34 figurent nos résultats concernant l'alcoylation de l'énolate de $N^{+}Bu_4$ dans le monoglyme ainsi que les valeurs de la constante de nucléophilie $k_i$ et du rapport C/O obtenus par REUTOV (24) pour l'énolate dissocié dans le HMPT ; le réactif alcoylant est TsOEt dans les deux cas.

TABLEAU 34

| Monoglyme<br>Enolate de tétrabutylammonium | | HMPT (a)<br>Enolate dissocié | |
|---|---|---|---|
| $k_T$ (20°C) (b)<br>(l/mol min) | C/O (c) | $k_i$ (20°C)<br>(l/mol min) | C/O (20°C) |
| 1,55 à 1,70 $10^{-1}$ | 0,26 | 1,08 | 0,13 |

(a) réf. 24
(b) obtenu par intrapolation des résultats à 0°C et 40°C
(c) valeur pour 40°C

La réactivité globale et le pourcentage de O-alcoylation sont supérieurs dans le HMPT. L'énolate dissocié en milieu aprotique dipolaire peut donc être considéré comme plus libre. Les inégalités

$$k^{N^{\oplus}Bu_4} < k_i \quad \text{et} \quad (C/O)^{N^{\oplus}Bu_4} > (C/O)_i$$

postulées au premier paragraphe de cette discussion sont donc justifiées. D'autre part, l'accroissement du rapport C/O lorsqu'on passe du HMPT à l'énolate de tétrabutylammonium dans le monoglyme prouve que ce dernier réagit au moins en partie sous forme de paire d'ions.

En passant d'un mélange acétonitrile 10%-dioxanne 90%, peu dissociant, au DMF, la vitesse d'alcoylation du phénate de tétrabutylammonium par BuCl augmente d'un facteur 6 (142) ; l'ion dissocié serait donc, là aussi, plus réactif que la paire d'ions tétrabutylammonium en milieu peu polaire.

Comme le rappelle UGELSTAD (130), l'influence de la variation de la constante diélectrique du milieu sur la nucléophilie d'un anion est double, les deux effets jouant en sens contraire :

- d'une part, selon la théorie d'INGOLD (155) la réaction d'un anion avec une molécule neutre doit s'accélérer lorsque la constante diélectrique diminue puisque la charge électrique est davantage dispersée dans l'état de transition que dans le nucléophile à l'état fondamental.

FROST et PEARSON (156) proposent la relation suivante :

$$\ln k = \ln k_0 + \frac{e^2}{2 \varepsilon K T} \left(\frac{1}{r} - \frac{1}{r^{\neq}}\right)$$

k : constante de vitesse dans le milieu de constante diélectrique $\varepsilon$

$k_0$ : constante de vitesse dans un milieu de constante diélectrique infinie

r et $r^{\neq}$ : rayons du nucléophile et de l'état de transition assimilés à des sphères

K : constante de BOLTZMANN,

T : température absolue

- d'autre part, la constante de dissociation d'un sel est liée à la constante diélectrique du milieu par la relation de FUOSS (157)

$$- \ln K = \frac{e^2}{a \varepsilon K T} - \frac{E_s}{KT}$$

où a représente la sommes des rayons des deux ions assimilés à des sphères et où le terme $E_s/KT$ est introduit pour tenir compte des interactions spécifiques entre solutés et solvant. L'abaissement de la constante diélectrique favorise donc l'association du nucléophile avec son cation et diminue ainsi sa réactivité globale. De façon générale, cet effet prime l'effet d'accélération précédent.

Ceci reste vrai pour l'énolate de l'acétylacétate d'éthyle lorsqu'on passe du HMPT ( $\varepsilon = 30$) au monoglyme ( $\varepsilon = 7$) malgré la taille importante du cation tétrabutylammonium et la faiblesse des interactions anion-cation qui doit en résulter.

L'effet d'accélération selon INGOLD sur la réaction d'alcoylation de l'énolate doit donc être très faible, sinon inexistante ; peut-être la raison en est-elle la grande dispersion de charge qui existe déjà dans l'énolate à l'état fondamental.

## Conclusion pour l'étude de l'alcoylation de l'énolate de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme

L'interprétation des résultats obtenus dans l'éthylation des énolates alcalins et de $N^{\oplus}Bu_4$ de $CH_3COCH_2CO_2C_2H_5$ dans le monoglyme, solvant aprotique peu polaire complexant, nous amène aux conclusions suivantes :

- aux concentrations étudiées (0,05 M), seule la forme associée de l'énolate joue un rôle effectif dans la réaction de C-alcoylation, sauf peut-être lorsqu'il s'agit de l'énolate de tétrabutylammonium. Au contraire, et exception faite pour l'énolate de lithium, la forme dissociée, malgré sa faible proportion (de l'ordre de 1/1000 pour l'énolate de potassium par exemple) intervient dans la réaction de O-alcoylation. Ceci implique une différence de réactivité considérable entre forme associée et forme dissociée.

- la forme associée de l'énolate de tétrabutylammonium est du type non chélaté (énolate W) ; l'existence d'une telle forme, en plus de la paire d'ions chélatée, n'est pas exclue pour les énolates de césium et même de potassium. Par contre, à l'état associé, les énolates de lithium et de sodium n'existent que sous forme chélatée.

- dans le monoglyme, les paires d'ions seraient groupées en agrégats de sorte que les fortes différences de réactivité qui séparent les divers énolates pourraient refléter non seulement leur différence de nucléophilie intrinsèque, mais aussi leur plus ou moins grande tendance à l'association.

- la forte proportion de O-alcoylation observée dans la réaction de l'énolate de lithium avec le tosylate et le sulfate d'éthyle serait la conséquence de l'assistance électrophile du cation lithium au départ des groupements oxygénés. Une telle assistance ne se manifeste pas - ou dans une moindre mesure - avec le bromure d'éthyle, entité beaucoup plus molle que le tosylate ou le sulfate.

- l'interaction énolate-cation semble diminuer davantage la nucléophilie de l'énolate vis-à-vis des bromure et iodure d'éthyle, électrophiles

"mous", que vis-à-vis du tosylate d'éthyle, électrophile "dur". Ceci pourrait être en rapport avec le caractère covalent plus ou moins marqué de l'état de transition.

- l'énolate de tétrabutylammonium dans le monoglyme est moins réactif (à 20°C) et donne un pourcentage de O-alcoylation plus faible que ce même énolate dissocié dans le HMPT. L'énolate dissocié dans le HMPT apparaît donc comme plus "libre".

- enfin, le fait que l'énolate de tétrabutylammonium soit plus réactif vis-à-vis de l'iodure d'éthyle que vis-à-vis du tosylate, même en ce qui concerne la O-alcoylation, indique que l'anion énolate, pris dans son ensemble, doit être considéré comme un nucléophile "mou", ainsi que l'a déjà souligné REUTOV (24).

## II B - PARTIE EXPERIMENTALE

Pages

II B-1 - Matières premières..... 157
- Monoglyme
- Réactifs alcoylants
- Tétraphénylborates de $Na^{\oplus}$, $Li^{\oplus}$ et $K^{\oplus}$
- Acétylacétate d'éthyle

II B-2 - Préparation des dérivés éthylés de l'acétylacétate d'éthyle. Identification (constantes physiques, RMN...) ..... 158
- $\alpha$-éthylacétylacétate d'éthyle
- $\alpha\alpha$-diéthylacétylacétate d'éthyle
- Ether éthylique trans de l'acétylacétate d'éthyle ("O-trans")
- Ether éthylique cis de l'acétylacétate d'éthyle ("O-cis")
RMN, isomérisation cis $\rightarrow$trans par $EtO^{\ominus}$

II B-3 - Cinétiques..... 161
- Préparation des énolates
- Mesure des vitesses de réaction

II B-4 - Mesure des rapports O-cis/O-trans et C/O. Analyse CPG..... 164
- Conditions - Exemples de chromatogrammes
- Méthode de dosage (mesure des aires)

II B-1 - Matières premières

a) Monoglyme

Le monoglyme anhydre est préparé de la façon suivante :

Le monoglyme (MERCK) est agité en présence d'alumine (type 507 C FLUKA, environ 100 g/litre de monoglyme) pendant plusieurs heures afin d'éliminer les peroxides. L'absence de peroxides est ensuite vérifiée par le test à l'iodure de potassium (réf. (111) p. 163).

Après filtration, le monoglyme est distillé une première fois sur sodium filé, une seconde fois en présence d'hydrure de sodium et sous azote. Eb : 82°C.

Le monoglyme est conservé à l'abri de la lumière et sous azote ; il est prélevé par siphonnage. Si la durée de stockage excède 36 heures, le glyme est repurifié avant emploi.

b) Réactifs alcoylants

L'iodure d'éthyle (PROLABO), le bromure d'éthyle (PROLABO) et le tosylate d'éthyle (MERCK) sont distillés avant emploi.

Eb : EtI 38°C, EtBr 72°C, EtOTs 173°C/15 mm Hg.

c) Tétraphénylborates $Ph_4B^{\ominus}M^{\oplus}$

$Ph_4B^{\ominus}Na^{\oplus}$ (PROLABO) est recristallisé dans l'acétone aqueux.

$Ph_4B^{\ominus}K^{\oplus}$ et $Ph_4B^{\ominus}Li^{\oplus}$ ont été préparés selon les indications de SZWARC (158)

$Ph_4B^{\ominus}K^{\oplus}$ : A 50 ml d'une solution aqueuse 0,1 M de $Ph_4B^{\ominus}Na^{\oplus}$, on ajoute 6 ml d'une solution normale de KCl (1,2 équivalent). $Ph_4B^{\ominus}K^{\oplus}$, peu soluble dans l'eau, précipite ; il est filtré, lavé à deux reprises avec un peu d'eau pour éliminer KCl en excès, puis recristallisé dans l'acétone aqueux.

$Ph_4B^{\ominus}Li^{\oplus}$ : A une solution concentrée de $Ph_4B^{\ominus}Na^{\oplus}$ dans le THF, on ajoute un léger excès d'une solution concentrée de LiCl dans ce même solvant. ClNa, peu soluble, précipite. Après filtration, la solution

est concentrée à sec ; le résidu est repris par du dichloro 1-2 éthane ; LiCl en excès et ClNa restant sont éliminés par filtration et $Ph_4B^{\ominus}Li^{\oplus}$ est précipité par addition de cyclohexane.

Après filtration, il est repris par le dichloroéthane et l'opération est répétée une fois pour éliminer complètement les sels de sodium.

d) Acétylacétate d'éthyle

L'acétylacétate d'éthyle (SCHUCHARDT) est distillé avant emploi. Eb : 81°C/20 mm Hg.

II B-2 - Préparation des dérivés éthylés de l'acétylacétate d'éthyle

a) α-éthylacétylacétate d'éthyle

A 250 ml d'une solution éthanolique d'éthylate de sodium 2 M (soit 0,5 mole d'éthylate), on ajoute 91 g (0,75 mole) d'acétylacétate d'éthyle et 94 g (0,6 mole) d'iodure d'éthyle. L'excès d'acétylacétate d'éthyle par rapport à la base mise en jeu est destiné à éviter l'apparition de produit di-C-éthylé.

Le mélange réactionnel est laissé la nuit à 50°C (agitation magnétique).

La réaction terminée, la solution éthanolique est concentrée et reprise par de l'eau et de l'éther. La phase aqueuse est extraite deux fois supplémentaires par de l'éther. Les phases éthérées sont jointes, extraites à plusieurs reprises à froid (~5°C) par la soude 0,5 M jusqu'à élimination totale de l'acétylacétate en excès (ce que l'on peut vérifier par CPG), puis à l'eau.

Les phases éthérées sont séchées, évaporées et le produit est distillé sous vide ; on recueille la fraction passant à 86-87°C sous 13-15 mm Hg. Poids : 38 g. Le rendement (50% par rapport à la base mise en jeu) est faible, mais le produit obtenu est absolument pur, ne contenant ni acétylacétate d'éthyle, ni produit de di-C-alcoylation. RMN : voir partie théorique.

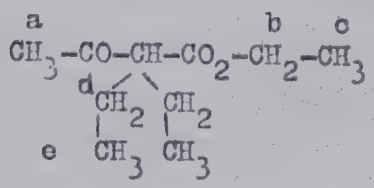
b) αα-diéthylacétylacétate d'éthyle

A une suspension de 0,05 mole HNa dans le DMSO (30 ml), on ajoute 7,9 g (0,05 mole) d'α-éthylacétylacétate ; lorsque le dégagement

d'hydrogène est terminé, on ajoute en plusieurs fois l'iodure d'éthyle (11,25 g ; 0,75 mole), puis le mélange réactionnel est laissé à température ambiante avec agitation magnétique. Lorsque la base est consommée, le mélange réactionnel est versé dans un excès d'eau froide, extrait plusieurs fois à l'éther, les phases éthérées sont lavées deux fois à l'eau selon le procédé d'extraction en cascade.

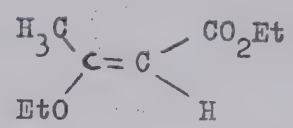
Les phases éthérées sont jointes, séchées ($SO_4Mg$), évaporées. Le produit est distillé : Eb : 93-94°C/100 mm Hg. Poids 6,3 g. Rendement : 70%

RMN ($CCl_4$) $\delta$ (ppm)




0,75 (t,6,e)
1,28 (t,3,c)
1,78 (q,4,d)
2,04 (s,3,a)
4,17 (q,2,b)

c) <u>trans β-éthoxycrotonate d'éthyle</u> :



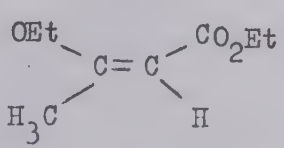
A un mélange équimoléculaire de 13 g d'acétylacétate d'éthyle et de 14,8 g d'orthoformiate d'éthyle, on ajoute 0,1 g de $FeCl_3$. La solution s'échauffe. Après une nuit à température ambiante, le dérivé éthylé est distillé directement.

Eb : 90°C/15 mm Hg (litt (123) : 90-92/15 mm Hg)

poids : 12,5 g Rendement : 80%

RMN : voir partie théorique

d) <u>cis β-éthoxycrotonate d'éthyle</u> :



1) réaction énolate de lithium + TsOEt

Cette réaction conduit à un mélange de produits d'alcoylation contenant une forte proportion de O-cis (~1/3 des produits d'alcoylation) et pratiquement pas de dérivé O-trans.

On prépare une solution (50 ml) 0,05 M en énolate de lithium et 0,4 M en TsOEt. Le mélange réactionnel est placé environ 20 heures à 100°C (ampoule scellée).

Après refroidissement, l'avancement de la réaction, déterminé par dosage de la base restante sur un prélèvement, était de 85%. L'analyse CPG (voir page 164) donne les pourcentages de dérivés éthylés suivants :

| | |
|---|---|
| C-éthylé | 63% |
| O-éthylé cis | > 34% |
| O-éthylé trans | < 3% |

2) Isomérisation O-cis ⟶ O-trans par transétherification

20 ml de la solution des produits d'alcoylation sont concentrés jusqu'à environ 3 ml. On ajoute 0,45 ml d'une solution 2/3 M d'EtONa dans EtOH. Le mélange réactionnel, contenu dans un petit tube à vis étanche, est placé dans un bain à 78°C.

La réaction d'isomérisation a été suivie par analyse CPG de prises d'essai. Au bout d'un peu plus de 2 heures, celle-ci était achevée. Traitement des prises d'essai : après refroidissement, on ajoute une très petite quantité d'acétylacétone (voir page 164) et un volume d'hexane : la base précipite sous forme d'acétylacétonate de $Na^+$. Après centrifugation, le surnageant est injecté.

L'expérience a été répétée une seconde fois pour déterminer si la réaction était quantitative. Au bout de 2 h.30 de réaction, la quantité d'éther d'énol (trans exclusivement) présente dans le milieu correspondait à 75% de la quantité d'éther d'énol cis initiale (déterminé en CPG par étalonnage interne ; étalon $PhCO_2Et$). Les 25% de perte sont dûs à la destruction de l'éther d'énol ; nous avons vérifié que, laissé dans les conditions de la réaction d'isomérisation, l'éther d'énol trans continue à se dégrader.

3) RMN

Nous avons préparé 100 ml d'une solution 0,058 M en énolate de lithium (815 mg) et 0,062 M en TsOEt (1240 mg). Après 3 jours à 100°C, 66% de l'énolate avaient réagi (dosage alcalimétrique). Le mélange réactionnel, concentré jusqu'à 5 ml environ, a été repris à l'éther, la phase éthérée extraite rapidement et à froid par $CO_3Na_2$ 5% (pour éliminer

$CH_3$-CO-$CH_2$-$CO_2Et$ n'ayant pas réagi), puis lavée à l'eau jusqu'à neutralité, immédiatement séchée, filtrée et évaporée. Le résidu est purifié par distillation moléculaire (afin d'éviter l'isomérisation cis ⟶ trans).

RMN ($CCl_4$). En plus des pics de TsOEt, de $CH_3$-CO-$CH(C_2H_5)$-$CO_2Et$ et de $CH_3$-CO-$CH_2$-$CO_2Et$ (traces), on observe deux singulets à 2,25 ppm (H vinylique de O-cis) et vers 1,95 ppm ($CH_3$ allylique de O-cis) (Pour plus de détails, voir partie théorique p. 97 ). Le pic du $CH_3$ allylique est en partie masqué par le $-CH_2-$ du radical éthyle de $CH_3$-CO-$\underset{\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH_2}}{\underset{|}{CH}}$-$CO_2C_2H_5$ (1,84 ppm, quint).

Remarque : Isomérisation $CH_3-\underset{\underset{OCH_3}{|}}{C}=CH-CO_2Et$ (trans) → $CH_3-\underset{\underset{OC_2H_5}{|}}{C}=CH-CO_2Et$ (trans)

L'éther méthylique de $CH_3$-CO-$CH_2$-$CO_2Et$ a été préparé par action de l'orthoformiate de méthyle (mode opératoire : voir action de $HC(OCH_3)_3$ sur $CH_3$-CO-$CH_2$-$CO_2Me$, page 75 ).

Isomérisation : nous avons dissous 0,155 g d'éther d'énol méthylique dans 5 ml d'une solution 0,425 M d'$EtO^{\ominus}Na^{\oplus}$ dans EtOH. Après 15 h. à 100°C (ampoule scellée), le mélange réactionnel a été refroidi et concentré de moitié à l'évaporateur rotatif. Nous avons ajouté un peu d'acétylacétone et un volume d'hexane pour faire précipiter la base sous forme d'acétylacétonate de $Na^{\oplus}$ ; après centrifugation, le surnageant a été analysé en CPG : seul le pic de l'éther d'énol éthylique était présent (isomérisation complète).

II B-3 - Cinétiques

a) Préparation des énolates

Enolate de potassium. On prépare une solution 0,2 à 0,3 M en $tBuO^{\ominus}K^{\oplus}$ par dissolution de potassium dans le tertiobutanol. Cette opération est conduite sous azote. Une fois le titre exact de la solution mesuré, on ajoute l'acétylacétate d'éthyle en léger excès (5%) par rapport à la base mise en jeu. Le tertiobutanol est évaporé sous vide à 30 ou 40°C et l'énolate de potassium (solide blanc) est lavé plusieurs fois par un mélange éther-pentane 1/1 en volume. Il est séché à 50°C sous 3 mm Hg.

Enolate de lithium. Le procédé est identique, mais le ter-butanol, trop lent à réagir sur le lithium, est remplacé par l'éthanol. Solide blanc.

Enolate de tétrabutylammonium. Nous l'avons obtenu par la méthode de BRANSTRÖM qui consiste à faire réagir l'acétylacétate d'éthyle avec le sulfate acide de tétrabutylammonium en présence de soude, puis à extraire l'énolate au chloroforme.

$$N^{\oplus}Bu_4\ SO_4H^{\ominus} + 2\ Na^{\oplus}\ OH^{\ominus} + CH_3\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CO_2Et \longrightarrow$$

$$CH_3\text{-}CO\text{-}\overset{\ominus}{C}H\text{-}CO_2Et + N^{\oplus}Bu_4 + SO_4^{\ominus\ominus} + 2\ Na^{\oplus} + H_2O$$

Extraction

$CHCl_3$ $H_2O$

$CH_3\text{-}CO\text{-}\overset{\ominus}{C}H\text{-}CO_2Et$ $N^{\oplus}Bu_4$

$SO_4Na_2$

Exemple de préparation. A une solution de soude ($8\ 10^{-2}$ mole soit 3,2 g dans 40 ml d'eau) refroidie vers 5°C, on ajoute $SO_4H^{\ominus}NBu^{\oplus}_4$ ($4\ 10^{-2}$ mole, 13,56 g) ; il se forme un précipité d'aspect colloïdal. On ajoute $CH_3\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CO_2Et$ ($4{,}2\ 10^{-2}$ mole soit 5,35 ml) et la solution redevient limpide au bout d'une minute environ. La phase aqueuse est extraite rapidement au chloroforme et la phase chloroformique lavée deux fois avec quelques ml d'eau. Après évaporation, on obtient un résidu huileux que l'on sèche par distillation azéotropique du benzène sous vide. Le résidu huileux est ensuite lavé au pentane, puis laissé sous vide (3 mm Hg) à température ambiante pendant plusieurs heures afin d'éliminer les solvants. Nous n'avons pas réussi à le faire cristalliser.

Pureté des énolates

La pureté des énolates est déterminée par alcalimétrie. Seuls ont été utilisés les énolates de $Li^{\oplus}$ et de $K^{\oplus}$ de pureté supérieure à 97%.

Il n'a pas été possible d'obtenir un énolate de $N^+Bu_4$ de pureté supérieure à 85-90% en raison, probablement, d'une hydrolyse partielle de la fonction ester de l'acétylacétate d'éthyle (voir partie théorique). Le maximum de pureté est obtenu lorsque les opérations d'extraction et d'évaporation des solvants sont menées rapidement.

b) Mesure des vitesses de réaction

Les mélanges réactionnels sont préparés en ajoutant dans une fiole jaugée dans l'ordre : l'énolate que l'on dissout dans un peu de monoglyme, l'acétylacétate d'éthyle (0,1 équivalent pour 1 équivalent d'énolate), le tétraphénylborate s'il y a lieu, le réactif alcoylant ; après dissolution des composés, on complète en monoglyme anhydre jusqu'au volume désiré (50 ou 100 ml habituellement). Pour faciliter les prises d'essai à des temps différents, la solution est répartie, généralement par portion de 5 ou 10 ml, dans plusieurs tubes à essai étanches fermés par un bouchon à vis et placés dans un thermostat (HAAKE R21) à 40°C ± 0,05. Pour les cinétiques à 79,3°C et à 100,3°C, les tubes à vis ont été remplacés par des ampoules scellées plongées dans l'éthanol ou l'eau à reflux.

La première prise d'essai est effectuée au bout de 15 minutes, temps nécessaire à l'équilibration de température ; le contenu du tube à essai est versé dans un excès d'acide et titré en retour à la soude 0,1 N en présence d'indicateur de MORTIMER ou au potentiographe (cf page 83). En milieu acide, les tétraphénylborates ne sont pas stables et se décomposent en consommant de l'acidité (159,160) lorsque la réaction est conduite en présence de ces sels ; les prélèvements sont versés dans l'eau neutre et la base dosée directement par HCl 0,1 N. Les résultats sont alors un peu moins précis car on ne peut alors éviter une très légère hydrolyse de $CH_3-CO-CH_2-CO_2Et$ et de son dérivé C-éthylé.

Les mesures sont faites habituellement pendant la première moitié de la réaction, le second ordre n'étant généralement pas suivi au-delà (cf Partie théorique).

Le traitement des données cinétiques a déjà été décrit dans la partie expérimentale du premier chapitre (page 83).

Cas des réactions rapides. L'alcoylation de l'énolate de tétrabutylammonium est trop rapide pour que le procédé décrit ci-dessus puisse être employé. Chaque prise d'essai est alors préparée isolément, à partir

d'une solution mère d'énolate et d'une solution mère de réactif alcoylant préchauffées à 40°C. Le temps de mélange est pris comme temps zéro. La réaction énolate de $K^{\oplus}$ + EtI, très rapide elle aussi, a été étudiée de la même manière.

Précision sur $k_I$ : 5% sauf pour la réaction énolate de $N^+Bu_4$ + EtI trop rapide (précision 20%).

II B-4 - Mesure des rapports O-cis/O-trans et C/O. Analyse CPG

Appareil : PERKIN ELMER F11 à ionisation de flamme d'hydrogène.

a) Conditions : Rapport C/O : colonne SE 30 15% 2 mètres (caractéristique complètes de la colonne p. 85, colonne A)

Rapport O-cis/O-trans : - colonne SE 30 15% 2 mètres

$T_{colonne}$ : 103°C $pN_2$ = 1,4 bar.

- ou colonne SE 30 15% 4 mètres

$T_{colonne}$ : 120°C $pN_2$ = 2,8 atm.

Des exemples de chromatogrammes sont figurés en pages 165, 166, 167.

Les mélanges réactionnels ont été analysés ordinairement en fin de réaction (plus de 80% d'avancement), après concentration et sans extraction. Lorsque le mélange réactionnel contient du tétraphénylborate de potassium, on fait chuter ce dernier par addition d'éther ou de cyclohexane.

Les énolates de $CH_3$-CO-$CH_2$-$CO_2$Et et de son dérivé C-éthylé sont en équilibre l'un avec l'autre (voir appendice page 171). Si la réaction n'est pas absolument complète au moment de l'analyse CPG, une partie du dérivé C-éthylé va donc rester sous forme d'énolate et les résultats concernant les rapports C/O risquent de se trouver faussés. D'autre part, nous avons observé que l'énolate de $CH_3$-CO-$CH_2$-$CO_2$Et réagit dans l'injecteur avec TsOEt pour donner le dérivé C-éthylé. Afin d'éliminer ces deux causes d'erreur, nous avons ajouté à l'échantillon à analyser un peu d'acétylacétone, suffisamment acide pour déplacer complètement les autres énolates ; l'acétylacétone donne aussi un peu de dérivé C-éthylé avec

Fig. 20. Chromatogramme ( calque ) des produits d'alcoylation de la réaction : énolate de $N^{+}Bu_4$ ( 0,05 M ) + $C_2H_5Br$ ( 0,15 M ) à 0°C.

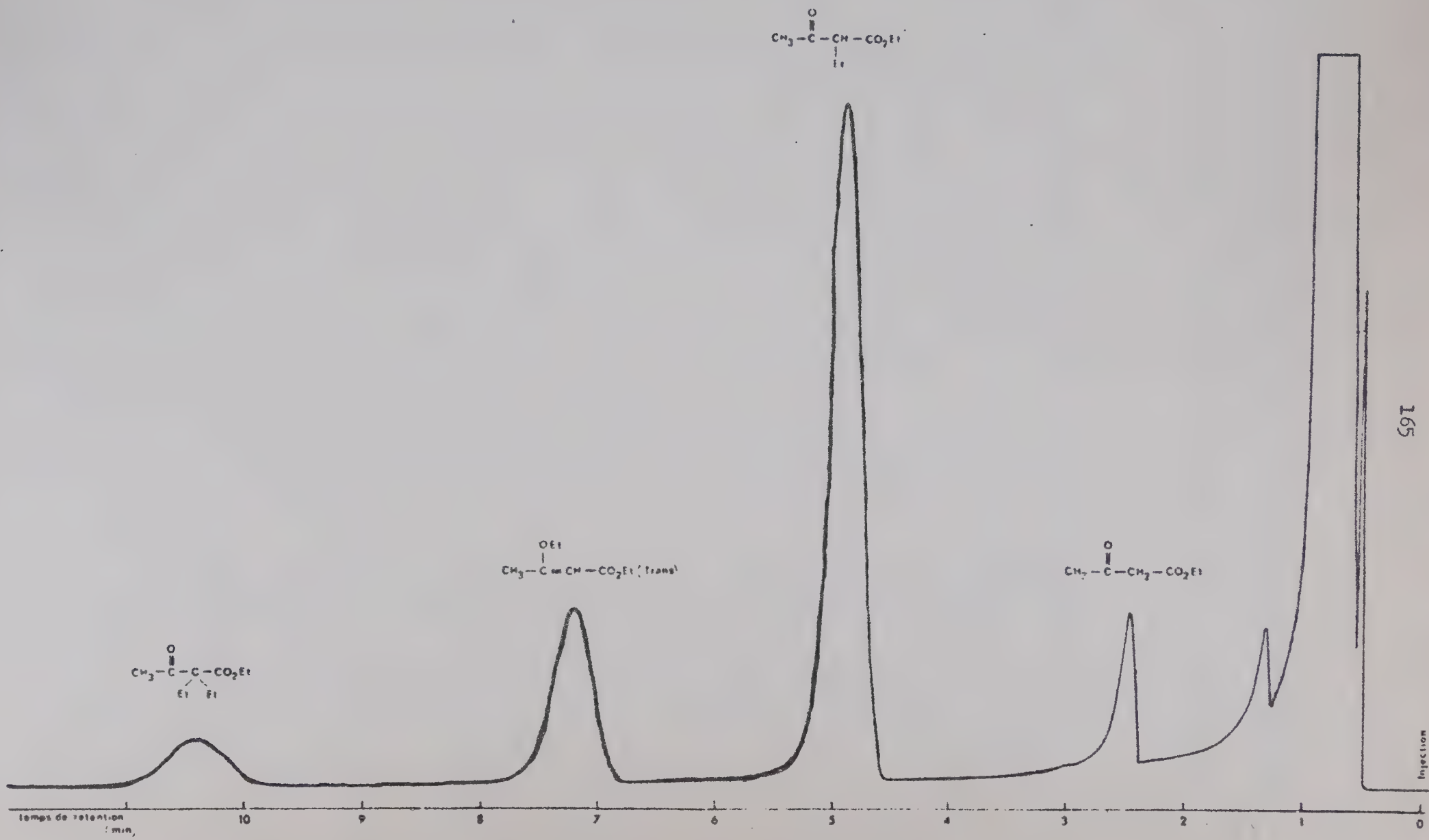


Fig. 21 – Séparation des pics O-cis et O-trans sur colonne de 2 mètres. Chromatogramme du mélange réactionnel : énolate de $K^{\oplus}$ (0,1 M) + EtOTs (0,2 M) à 40°C.

Vitesse de déroulement : 1 cm/mn. Conditions CPG (voir page 164 ).

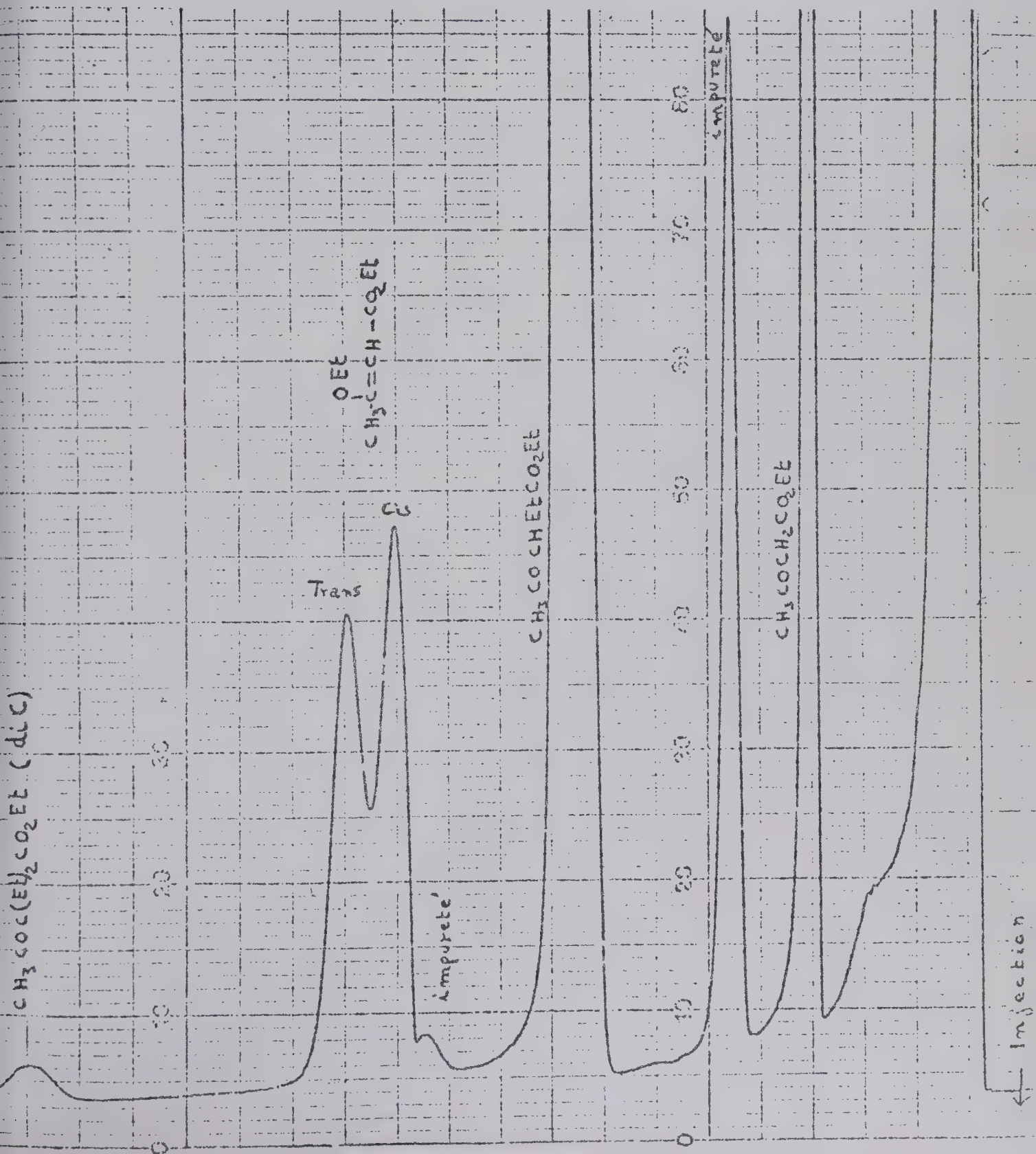
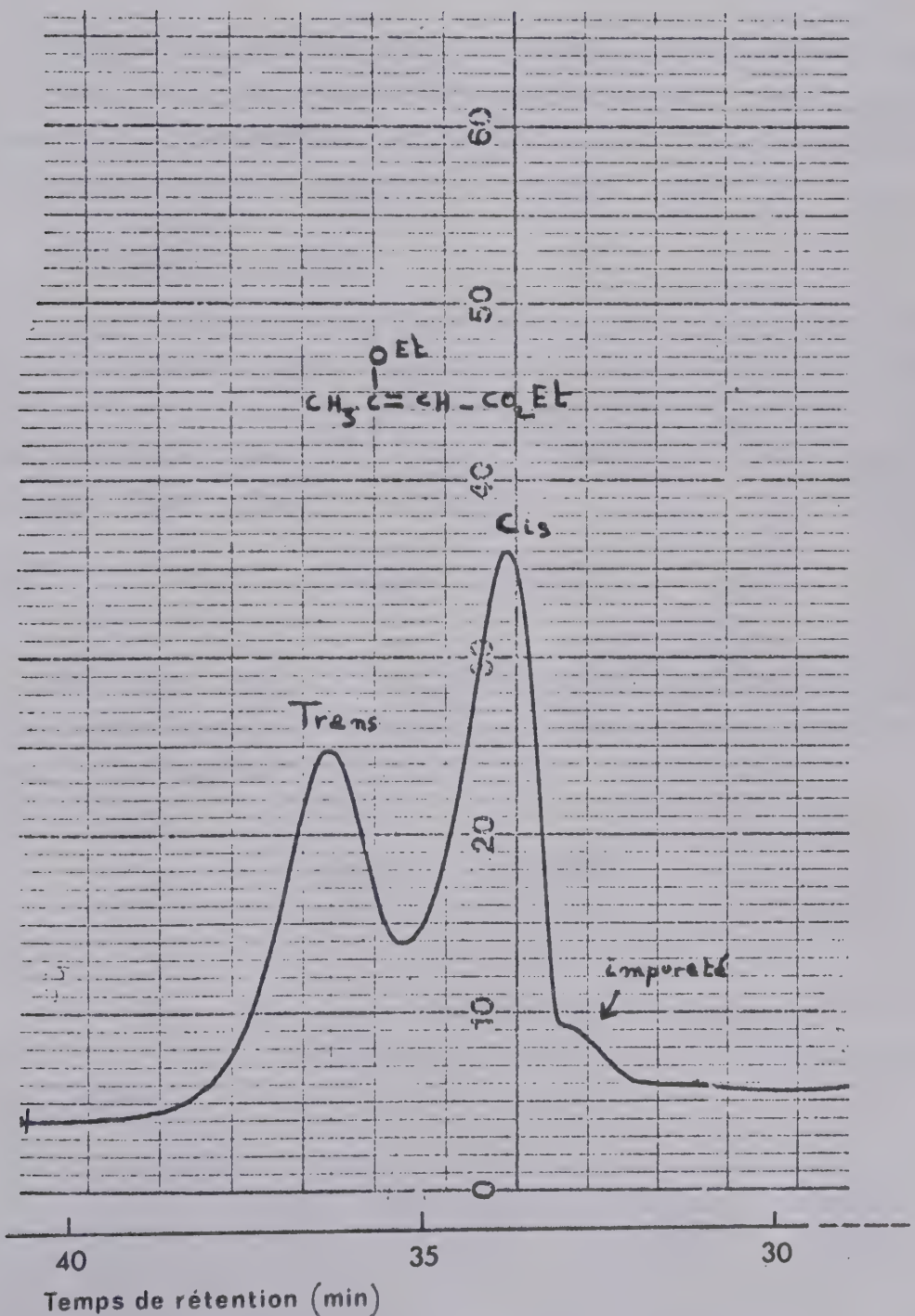


Fig. 22 – Séparation des pics O-cis et O-trans sur colonne de 4 mètres ; chromatogramme des éthers d'énol isomères obtenus dans la réaction : énolate de $K^{\oplus}$ (0,1 M) + EtOTs (0,2 M) à 40°C en présence de $Ph_4B^{\ominus}K^{\oplus}$ (0,025 M).

Vitesse de déroulement : 0,5 cm/mn. Conditions CPG : voir page 164.



TsOEt dans l'injecteur, mais le pic correspondant n'interfère pas avec celui des autres produits sur chromatogramme.

La détermination des rapports O-cis/O-trans est assez délicate car il peut y avoir isomérisation partielle O-cis → O-trans sur la colonne et dans l'injecteur lorsqu'il est trop chaud. On peut vérifier si la colonne isomérise ou non au moment de l'analyse - et ainsi savoir si les résultats obtenus sont significatifs - en injectant les produits d'alcoylation de l'énolate de lithium par TsOEt, où l'éther d'énol est entièrement cis.

Les pics des dérivés O-cis et O-trans sont mieux résolus sur colonne de 4 mètres mais les phénomènes d'isomérisation y sont plus fréquents en raison de la longueur des temps de rétention. Nous avons généralement effectué nos mesures sur colonne de 2 mètres.

b) Méthode de dosage

Les dosages sont effectués en mesurant l'aire des pics ; la méthode des hauteurs, précédemment employée (page 89), n'est plus possible ici car les deux isomères de l'éther d'énol sont imparfaitement résolus. Pour une substance donnée i, l'aire $A_i$ d'un pic est relié à la quantité de substance éluée $m_i$ par la relation :

$$m_i = K_i A_i \qquad (122)$$

Nous avons établi, à partir de mélanges étalons, que la constante $K_i$ était la même pour le dérivé O-éthylé trans et pour le dérivé C-éthylé à 1% près ; en d'autres termes :

$$\frac{A_{EO\text{-trans}}}{A_{EC}} = \frac{m_{EO\text{-trans}}}{m_{EC}}$$

Nous avons admis que le coefficient de proportionnalité aire-quantité éluée devait être encore le même pour le dérivé O-éthylé cis, ce qui implique :

$$\frac{A_{EO\text{-cis}}}{A_{EC}} = \frac{m_{EO\text{-cis}}}{m_{EC}} \quad \text{et} \quad \frac{A_{EO\text{-cis}}}{A_{EO\text{-trans}}} = \frac{m_{EO\text{-cis}}}{m_{EO\text{-trans}}}$$

Par ailleurs, à partir de mélanges étalons, nous avons établi la relation :

$$\frac{A_{EC}}{A_{ECC}} = 0,69 \frac{m_{EC}}{m_{ECC}}$$

ECC désignant le produit di-C-alcoylé.

Les surfaces sont mesurées soit par triangulation, soit en décalquant les pics et en pesant le calque après découpage.

Pour évaluer les rendements en produits d'alcoylation, nous avons eu recours à l'étalonnage interne : l'étalon interne est le benzoate d'éthyle.

c) Précision : Rapports C/O reproductibles à 5% près (10% pour l'énolate de $Li^{\oplus}$).

Rapports O-cis/O-trans : les résultats sont reproductibles à moins de 10% près ; les pics n'étant pas parfaitement résolus, le découpage des surfaces entre O-cis et O-trans est délicat ; aussi estimons-nous à 20% l'écart maximum pouvant exister entre les valeurs réelles de O-cis/O-trans et celles mesurées par CPG.

## CONCLUSION GENERALE

L'étude de l'alcoylation de divers énolates de composés β-dicarbonylés dans le méthanol, solvant protonique dissociant, nous a permis de mettre en évidence l'importance des interactions énolate-solvant (par liaison hydrogène) dans un tel milieu. Ces interactions sont suffisamment fortes pour diminuer la réactivité de la forme dissociée et la rendre comparable à celle de la forme associée au cation sodium. Dans le cas de l'énolate de la dimédone dont la structure rigide en W s'oppose à l'établissement d'une interaction chélatée énergique avec le cation, et dans le cas des énolates fortement basiques pour lesquels la solvatation de la forme dissociée par le méthanol est particulièrement intense, la paire d'ions sodium devient même plus réactive vis-à-vis de la C-alcoylation que l'énolate dissocié.

Dans le monoglyme, solvant aprotique peu polaire, l'influence du cation sur la réactivité de l'énolate est au contraire déterminante ; ainsi, on observe une accélération considérable des vitesses d'alcoylation lorsque croît la taille du cation opposé à l'énolate, dans la série $Li^{\oplus}$, $Na^{\oplus}$, $K^{\oplus}$, $Cs^{\oplus}$, $N^{\oplus}Bu_4$ ; par ailleurs, l'écart de réactivité entre forme associée au cation et forme dissociée est considérable et malgré sa proportion très faible, cette dernière espèce prend part à la réaction de O-alcoylation dans tous les cas sauf celui de l'énolate de lithium. En raison de la faiblesse de la constante diélectrique du milieu, les interactions électrostatiques sont même suffisamment énergiques pour amener les paires d'ions à se grouper en agrégats et diminuer ainsi leur réactivité.

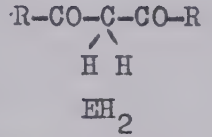
Nous avons enfin pu montrer que, lors de la réaction de l'énolate de lithium avec le tosylate ou le sulfate d'éthyle, il s'établir, dans ce solvant peu polaire, une interaction lithium-tosylate ou lithium-sulfate qui favorise la O-alcoylation ; à notre connaissance, l'orientation de l'alcoylation d'un système ambident vers le centre le plus électronégatif par interaction lithium-électrophile, lorsque ce dernier est un tosylate ou un sulfate, n'avait jamais encore été décrite. Il est possible, à notre avis, d'établir - toute proportion gardée - un parallèle entre ce phénomène et l'influence, similaire mais de plus grande ampleur, qu'exerce le cation $Ag^{\oplus}$ sur l'orientation de l'alcoylation des systèmes ambidents par les iodures et bromures d'alcoyle.

# APPENDICE

## ALCOYLATION D'UN COMPOSE β -DICARBONYLE

## SCHEMA REACTIONNEL ET EQUATIONS CINETIQUES

Le schéma réactionnel complet de l'alcoylation d'un composé β -dicarbonylé $EH_2$



comportant deux hydrogènes énolisables - que pour plus de commodité nous supposons symétriques (groupements R terminaux identiques) - est figuré page 172.

(a) L'énolate $EH^{\ominus}$ réagit avec R'X pour donner le produit C-alcoylé $ER_cH$ (constante de vitesse $k_C$) et le produit O-alcoylé $ER_o$ (constante de vitesse $k_O$).

(b) $ER_cH$ qui possède encore un hydrogène énolisable peut échanger celui-ci avec l'énolate $EH^{\ominus}$ et donner l'énolate $ER_c^{\ominus}$ (constante d'équilibre K) :

$$K = \frac{C_{ER_c^{\ominus}} \; C_{EH_2}}{C_{ER_cH} \; C_{EH^{\ominus}}}$$

(c) $ER_c^{\ominus}$ peut s'alcoyler à son tour, conduisant aux produits de di-C-alcoylation $ER_{c,c}$ (constante de vitesse $k_{C,C}$) et au produit de C + O alcoylation $ER_{c,o}$ (constante de vitesse $k_{C,O}$).

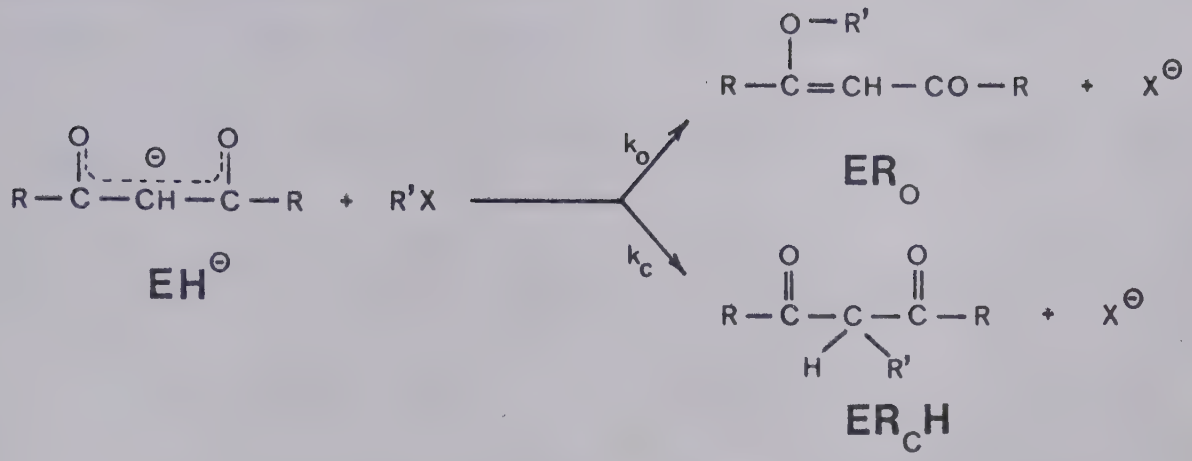
Désignons par $B_T$ la base totale présente dans le milieu :

$$C_{B_T} = C_{EH^{\ominus}} + C_{ER_c^{\ominus}} \qquad (1)$$

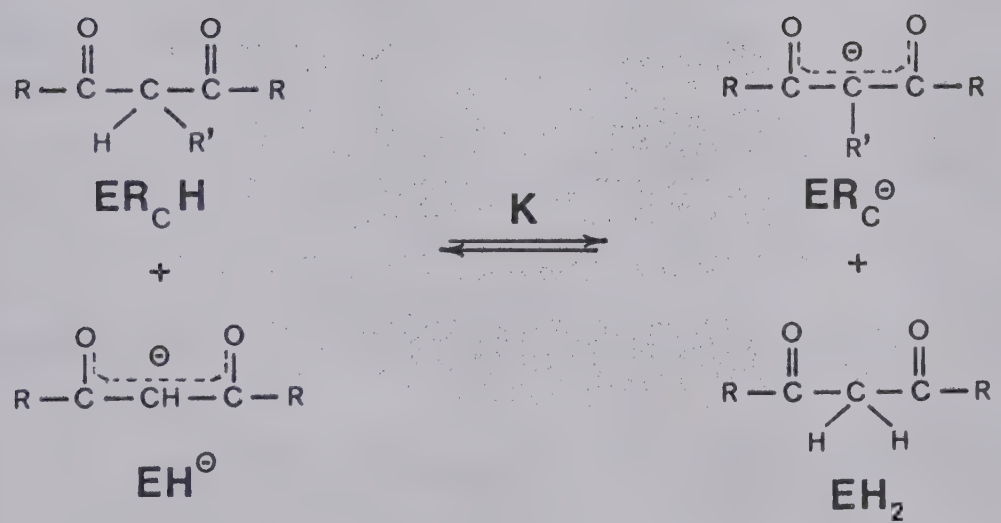
Si la réaction est suivie par alcalimétrie et si l'on traite les données expérimentales dans l'hypothèse d'une simple réaction su 2ème ordre, l'équation de vitesse expérimentale s'écrit :

$$v = -\frac{dC_{B_T}}{dt} = k_{exp} \; C_{B_T} \; C_{R'X} \qquad (2)$$

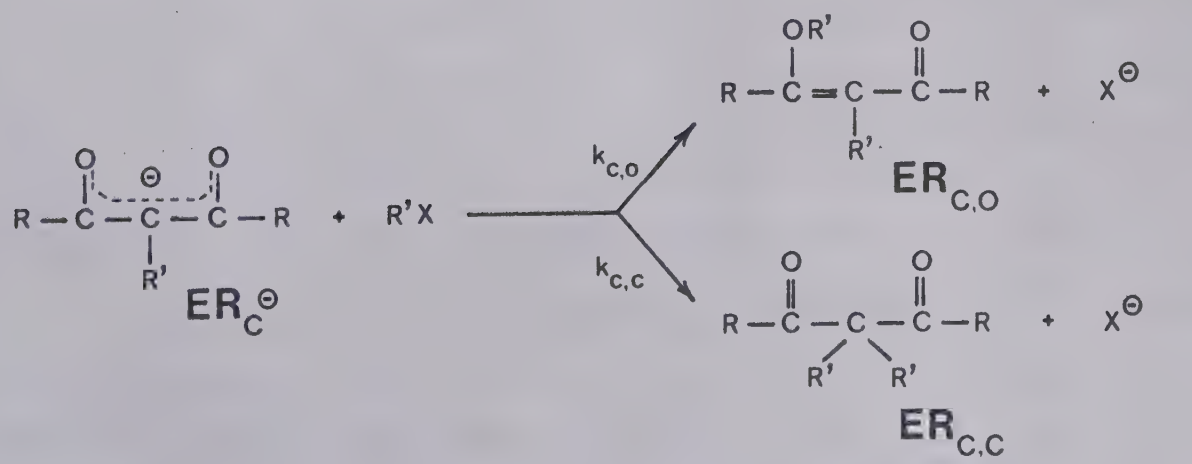
a)




b)




c)



Dans le calcul qui suit, nous supposons que chacune des réactions d'alcoylation figurant sur le schéma réactionnel de la page 172 est du ler ordre en énolate et du ler ordre en réactif alcoylant R'X.

L'équation théorique de vitesse de disparition de la base totale est égale

$$v = (k_O + k_C)\, C_{EH^\ominus}\, C_{R'X} + (k_{C,O} + k_{O,C})\, C_{ER_c^\ominus}\, C_{R'X} \quad (3)$$

En égalant (2) et (3), il vient :

$$k_{exp}\,(C_{E^\ominus} + C_{ER_c^\ominus}) = (k_C + k_O)\, C_{E^\ominus} + (k_{C,C} + k_{C,O})\, C_{ER_c^\ominus}$$

soit $$k_{exp}\left(1 + \frac{C_{ER_c^\ominus}}{C_{E^\ominus}}\right) = (k_C + k_O) + (k_{C,C} + k_{C,O})\,\frac{C_{ER_c^\ominus}}{C_{E^\ominus}}$$

et finalement : $$k_{exp} = (k_C + k_O) + \frac{(k_{C,C} + k_{C,O}) - k_{exp}}{\frac{C_{ER_c^\ominus}}{C_{E^\ominus}}}$$

Compte tenu de l'équilibre (b), (4) peut aussi s'écrire :

$$k_{exp} = (k_C + k_O) + \frac{(k_{C,C} + k_{C,O}) - k_{exp}}{\frac{1}{K}\,\frac{C_{EH_2}}{C_{ER_cH}}}$$

Tant que le dénominateur $\frac{1}{K}\,\frac{C_{EH_2}}{C_{ER_cH}}$ reste important, la constante de vitesse expérimentale sera à peu près égale à la constante de monoalcoylation globale : $k_{exp} \fallingdotseq k_O + k_C$. Notons que les dicétones monoalcoylées sont généralement moins acides que les dicétones non alcoylées correspondantes (99,161) ; $\frac{1}{K}$ est donc habituellement plus grand que 1.

A mesure que la réaction progresse, le rapport $C_{EH_2}/C_{ER_cH}$ décroît et les réactions de dialcoylation interviennent ; la constante $k_{exp}$ va varier, ceci d'autant plus que la différence $(k_{C,C} + k_{C,O}) - k_{exp}$, et par conséquent $(k_{C,C} + k_{C,O}) - (k_C + k_O)$ sera importante en valeur absolue.

L'emploi, au départ, d'un excès de composé $\beta$-dicarbonylé $EH_2$ par rapport à la base mise en jeu (énolate) permet de garder une valeur de rapport $C_{EH_2}/C_{ER_cH}$ suffisamment grande jusqu'à la fin de la réaction et d'éviter cet inconvénient.

# B I B L I O G R A P H I E


(1) A. HALLER, E. BAUER - Ann. Chim. et Phys., 1913, 29, 313

(2) N. KORNBLUM, L. FISHBEIN, R.A. SMILEY - J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 6261 et 6269

(3) R. GOMPPER - Angew. Chem. Inter. edit., 1964, 3, 560

(4) J.M. CONIA - Record of chem. Progress, 1963, 24, n° 1

(5) H.O. HOUSE - Record of chem. Progress, 1967, 28, n° 2

(6) W.J. LE NOBLE - Synthesis, 1970, 1, 6

(7) B. TCHOUBAR - Bull. Soc. chim., 1964, 2069

(8) H.E. ZAUGG, A.D. SCHAEFFER - J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 1857

(9) N. KORNBLUM, P.J. BERRIGAN, W.J. LE NOBLE - J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 1141

(10) N. KORNBLUM, R. SELTZER, P. HABERFIELD - J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 1148

(11) H.D. ZOOK, T.J. RUSSO - J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 1258

(12) H.E. ZAUGG, R.W. HORROM, S. BORGWARDT - J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 2895 et 2903

(13) G.J. HEISZWOLF, H. KLOOSTERZIEL - Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 1970, 89, 1153

(14) G. BRIEGER, W.M. PELLETIER - Tetrahedron Letters, 1965, 3555

(15) A.L. KURTS, I.P. BELETSKAYA, A. MACIAS, O.A. REUTOV - Tetrahedron Letters, 1968, 3679

(16) A. CHATTERJEE, D. BANERJEE, S. BANERJEE - Tetrahedron Letters, 1965, 3851

(17) F.H. BOTTOM, F.J. McQUILLIN - Tetrahedron Letters, 1967, 1975

(18) W.J. LE NOBLE, J.E. PUERTA - Tetrahedron Letters, 1966, 1087

(19) W.J. LE NOBLE, H. FRANK MORRIS - J. org. Chem., 1969, 34, 1969

(20) R.D. DESAI - J. chem. Soc., 1932, 1079

(21) H. STETTER, W. DIERICHS - Chem. Ber., 1952, 85, 61

(22) A.L. KURTS, A. MACIAS, I.P. BELETSKAYA, O.A. REUTOV - Tetrahedron Letters, 1971, 3037

(23) A.L. KURTS, N.K. GENKINA, I.P. BELETSKAYA, O.A. REUTOV - Dokl. Akad. Nauk. SSSR (traduction anglaise), 1970, 188, 775

(24) A.L. KURTS, A. MACIAS, I.P. BELETSKAYA, O.A. REUTOV - Tetrahedron, 1971, 27, 4759

(25) H.D. ZOOK, J.A. MILLER - J. org. Chem., 1971, 36, 1112

(26) A.L. KURTS, N.K. GENKINA, A. MACIAS, I.P. BELETSKAYA, O.A. REUTOV - Tetrahedron, 1971, 27, 4777

(27) H.D. ZOOK, T.J. RUSSO, E.F. FERRAND, D.S. STOTZ - J. org. Chem., 1967, 33, 2222

(28) R. CHONG, P.S. CLEZY - Tetrahedron Letters, 1966, 741

(29) S.J. RHOADS, R.W. HAZBROUCK - Tetrahedron, 1966, 22, 3557

(30) S.J. RHOADS, R.W. HOLDER - Tetrahedron, 1969, 25, 5443

(31) A.L. KURTS, P.I. DEM'YANOV, A. MACIAS, I.P. BELETSKAYA, O.A. REUTOV - Tetrahedron, 1971, 27, 4769

(32) A. BRAIDSTRÖM - Ark. Kemi, 1953, 6, 155

(33) N. KORNBLUM, R.A. SMILEY, R.K. BLACKWOOD, D.C. IFFLAND - J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 6269

(34) J. HINE - J. org. Chem., 1966, 31, 1236

(35) D.C. WIGFIELD - Canad. J. Chem., 1970, 48, 2120

(36) R.G. PEARSON - J. chem. Educ., 1968, 45, 581 et 643

(37) R.G. PEARSON, J. SONGSTAD - J. org. Chem., 1967, 32, 2899

(38) R.G. PEARSON, J. SONGSTAD - J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 1827

(39) G. KLOPMAN - J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 223

(40) J. SEYDEN-PENNE - Bull. Soc. chim., 1968, 3872

(41) D. DAVIDSON, S.A. BERNHARD - J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 3426

(42) G.S. HAMMOND, W.G. BORDUIN, G.A. GUTER - J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 4682

(43) L.G. VAN UITERT, C.G. HAAS - J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 451

(44) L.G. VAN UITERT, C.G. HAAS, W.C. FERNELIUS, B.E. DOUGLAS - J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 455

(45) L.G. VAN UITERT, W.C. FERNELIUS, B.E. DOUGLAS - J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 457

(46) B. MILLER, H. MARGULIES, T. DRABB Jr, R. WAYNE - Tetrahedron Letters, 1970, 3801 et 3805

(47) A.L. KURTS, A. MACIAS, I.P. BELETSKAYA, O.A. REUTOV - Dokl. Akad. Nauk. SSSR (trad. anglaise), 1971, 197, 310

(48) D.C. LUEHRS, R.T. IWAMOTO, J. KLEINBERG - Inorg. Chem., 1965, 4, 1739

(49) S.F. ACREE - Amer. Chem. J. - 1912, 48, 352

(50) A. BRANDSTRÖM - Ark. Kemi, 1957, 11, 567

(51) P. BERONIUS - Acta chem. scand., 1969, 23, 1175

(52) P. BERONIUS, U. ISACSSON, A.M. NILSSON - Acta chem. scand., 1970, 24, 189

(53) P. BERONIUS, A.M. NILSSON, G. WIKANDER - Acta chem. scand., 1970, 24, 2826

(54) N.N. LITCHIN, K.W. RAO - J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 2417

(55) N.N. LITCHIN, M.S. PUAR, B. WASSERMAN - J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 6677

(56) A. BRANDSTRÖM - Ark. Kemi, 1954, 7, 81

(57) P. BERONIUS, L. PATAKI - J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 4518

(58) A. BRANDSTRÖM - Ark. Kemi, 1958, 13, 51

(59) I. FORSBLAD - Ark. Kemi, 1960, 15, 403

(60) A.J. PARKER - Chem. Rev., 1969, 69, 1

(61) H. GINSBURG, G.LE NY, O. PARGUEZ, B. TCHOUBAR - Bull. Soc. chim., 1969, 301

(62) J. SMID - Angew. Chem., int. ed., 1972, 11, 112

(63) N. KORNBLUM, R. MICHEL, R.C. KERBER - J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 5660 et 5662

(64) H. HENECKA - Chemie der beta-dicarbonyl-verlindungen, Springer-Verlag, 1950

(65) J.F. GARST - Organo-alkali compounds in ethers, chap. 8 in "Solute Solvents interactions" par J.F. COETZEE, C.D. RICHTIE, M. DEKKER, New-York, London, 1969

(66) H.D. ZOOK, W.L. GUMBY - J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 1258 et 1387

(67) C. AGAMI - Bull. soc. chim., 1968, 1205

(68) M. SZWARC - Carbanions, living polymers and electron transfer processes, John Wiley, 1968

(69) M.F. MOLLET - Thèse 3ème cycle, Orsay, Avril 1971

(70) G. BRAM, F. GUIBE, M.F. MOLLET - Tetrahedron Letters, 1970, 2951

(71) H. STETTER, W. DIERICHS - Chem. Ber., 1954, 87, 922

(72) H. STETTER, W. DIERICHS - Chem. Ber., 1955, 88, 79

(73) A. BRANDSTRÖM, I. FORSBLAD - Acta chem. scand., 1957, 11, 914

(74) I. FORSBLAD - Ark. Kemi, 1958, 13, 349

(75) G. G. SCHWARZENBACH, H. ZIMMERMAN, V. PRELOG - Helv. chim. Acta, 1951, 34, 1954

(76) J.L. BURDETT, M.T. ROGERS - J. amer. chem. Soc., 1964, 26, 2105

(77) K.v. AUWERS - Ann. chem., 1912, 393, 338

(78) L.P. HAMMET - Physical organic chemistry, 2ème edition, McGraw Hill, 1970

(79) J. BALIARDA, B. TCHOUBAR - C.R. Acad. Sci., 1968, 267 C, 582

(80) H. GUINSBURG, G.LE NY, N. TOURNOIS, B. TCHOUBAR - C.R. Acad. Sci., 1969, 269 C, 339

(81) H. GUINSBURG, G.LE NY, G. NÉE, B. TCHOUBAR - C.R. Acad. Sci., 1970, 270 C, 1415

(82) J. BALIARDA - Thèse 3ème cycle, Orsay, Juin 1969

(83) N. TOURNOIS - Thèse 3ème cycle, Orsay, Juin 1972

(84) W.M. WEAVER, J.D. HUTCHISON - J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 261

(85) I. FORSBLAD - Ark. Kemi, 1958, 13, 343

(86) D. COOK, I.P. EVANS, E.C. KO, A.J. PARKER - J. chem. Soc. (B), 1966, 404

(87) S.G. SMITH, D.V. MILLIGAN - J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 2393

(88) S.G. SMITH, M.P. HAWSON - J. org. Chem., 1971, 36, 1931

(89) M.T. PIZZORNO, S.M. ALBONICO - Chem. and Ind., 1972, 425

(90) E.C. TAYLOR, A. McKILLOP - Accounts chem. Res., 1970, 3, 338

(91) R.A. ROBINSON, H.S. HARNED - Chem. Rev., 1941, 28, 419

(92) K. BOWDEN - Chem. Rev., 1966, 66, 19

(93) P. BERONIUS, G. WIKANDER, A.M. NILSSON - Z. phys. Chem., neue folge, 1970, 70, 52

(94) S. WINSTEIN, G.C. ROBINSON - J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 169

(95) T.E. HOGEN-ESCH, J. SMID - J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 307

(96) H. GUINSBURG, F. GUIBÉ, G. NÉE - Bull. Soc. chim., sous presse

(97) R.G. PEARSON, R.L. DILLON - J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 2440

(98) J.C. REID, M. CALVIN - J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 2948

(99) R.G. PEARSON, E.A. MAYERLE - J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 926

(100) R.G. PEARSON, A.C. SANDY - J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 931

(101) J.P. CALMON, P. MARONI - Bull. Soc. chim., 1968, 3761 et 3772

(102) B.D. ENGLAND, D.A. HOUSE - J. chem. Soc., 1962, 4421

(103) S.J. RHOADS, J.C. GILBERT, A.W. DECORA, T.R. GARLAND, R.J. SPANGLER, M.J. URBIGKIT - Tetrahedron, 1963, 19, 1625

(104) E.H. COOK, R.W. TAFT - J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 6103

(105) J.F. BUNNET, J.H. BEALE - J. amer. chem. Soc., 1971, 36, 1659

(106) S. WIDEQVIST - Ark. Kemi, 1956, 9, 475

(107) J.E. GORDON - J. org. Chem., 1961, 26, 738

(108) W.P. JENCKS, K. SALVESEN - J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 4433

(109) P. FRIEDLANDER - Chem. Ber., 1899, 32, 1867

(110) R. MEYER, C. DULZNAL - Chem. Ber., 1913, 46, 3366

(111) A.I. VOGEL - Practical organic Chemistry, 3ème édition, Longsman, 1956, 969

(112) -A.MICHAEL, G.H. CARLSON - J. amer. chem. Soc., 1935, 57, 163
-M. A. DOLLIVER, T.L. GRESHAM, G.B. KISTIAKOWSKY, E.A. SMITH, W.E. VAUGHAN - J. amer. chem. Soc., 1938, 60, 440

(113) R.G. PEARSON, J.M. MILLS - J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 1692

(114) G.W. DIECKMANN - Chem. Ber., 1912, 45, 2685

(115) J. BURDON, V. C.R. McLOUGHLIN - Tetrahedron, 1964, 20, 2163

(116) J.G. ALLEN, R.A. DWEK - J. chem. Soc. phys. org., 1966, 161

(117) N. SCHAMP, M. VANDEWALLE - Bull. Soc. chim. belges, 1966, 75, 539

(118) J.H. BOWIE, D.H. WILLIAMS, S.O. LAWESSON, G. SCHROLL - J. org. Chem., 1966, 31, 1384

(119) W. REUSCH, C. DJERASSI - Tetrahedron, 1967, 23, 2893

(120) J.J. BLOOMFIELD - J. org. Chem., 1961, 26, 4112

(121) F.J. MARSHALL, W.N. CANNON - J. org. Chem., 1956, 21, 245

(122) J. TRANCHANT - Manuel pratique de CPG, Masson, 1964

(123) E.E. SMISSMAN, A.N. VOLDENG - J. org. Chem., 1964, 29, 3161

(124) D. EMYR JONES, R.O. MORRIS, C.A. VERNON, R.F.M. WHITE - J. chem. Soc., 1960, 2349

(125) Voir réf. (112)

(126) T.A. MASTRYUKOVA, A.E. SHIPOV, V.V. ABALYAEVA, E.E. KUGUCHEVA, M.I. KABACHNIK - Dokl. chem. (trad. anglaise), 1965, 164, 870

(127) B. EISTERT, F. ARNDT, L. LOENE, E. AYÇA - Chem. Ber., 1951, 84, 156

(128) A. BRANDSTRÖM, P. BERNTSSON, S. CARLSSON, A. DJURHUUS, K. GUSTAVII, U. JUNGGREN, B. LAMM, B. SAMUELSSON - Acta chem. scand., 1969, 23 (2202)

(129) J. UGELSTAD, A. BERGE, K. LISTOU - Acta chem. scand., 1965, 19, 208

(130) A. BERGE, J. UGELSTAD - Acta chem. scand., 1965, 19, 742

(131) R.A. ROBINSON, R.H. STOKES - Electrolyte solutions, 2ème édition, Butterworths, 1965

(132) H.E. ZAUGG, J.F. RATAJCZYK, J.E. LEONARD, A.D. SCHAEFER - J. org. Chem., 1972, 37, 2249

(133) C.A. KRAUS - J. chem. Educ., 1958, 35, 324

(134) T.E. HOGEN-ESCH, J. SMID - J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 2764

(135) T.E. HOGEN-ESCH, J. SMID - J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 669

(136) G.H. BARLOW, H.E. ZAUGG - J. org. Chem., 1972, 37, 2247

(137) C.J. PEDERSEN, H.K. FRENSDORFF - Angew. Chem., 1972, 11, 16

(138) J.M. LEHN, J.P. SAUVAGE, B. DIETRICH - J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 2916 ; Chem. com. 1971, 440

(139) G. BRAM, à paraître

(140) H.E. ZAUGG - J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 2903

(141) H.E. ZAUGG, J.E. LEONARD - J. org. Chem., 1972, 37, 2253

(142) J. UGELSTAD, T. ELLINGSEN, A. BERGE - Acta chem. scand., 1966, 20, 1593

(143) S. WINSTEIN, S. SMITH, D. DARWISH - J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 5551

(144) A.H. FAINBERG, S. WINSTEIN - J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 2763

(145) S. WINSTEIN, A.H. FAINBERG, E. GRUNWALD - J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 4151

(146) A. LOUPY - Thèse 3ème cycle, Orsay, Novembre 1969

(147) A. LOUPY, J. SEYDEN-PENNE - C.R. Acad. Sci., 1971, 273, 1665

(148) G.C. HOPKINS, J.P. JONAK, H. TIECKELMANN, H.J. MINNEMEYER - J. org. Chem., 1966, 31, 3969

(149) G.C. HOPKINS, J.P. JONAK, H.J. MINNEMEYER, H. TIECKELMANN - J. org. Chem., 1967, 32, 4040

(150) N.M. CHUNG, H. TIECKELMANN - J. org. Chem., 1970, 35, 2517

(151) B. TCHOUBAR - "Les mécanismes réactionnels en chimie organique", Dunod, Paris 1968

(152) H.M.R. HOFFMANN - J. chem. Soc., 1965, 6753

(153) A. BRANDSTRÖM, U. JUNGGREN - Acta chem. scand., 1969, 23, (a) p.2203 (b) p.2204 (c) p.2356 (d) p.3585

(154) J.E. GORDON, P. VARUGHESE - Chem. Comm., 1971, 1160

(155) C.K. INGOLD - Structure and mechanism in organic chemistry, 2ème édition, Cornell University Press, Ithaca, London, 1969, p. 457 et suiv.

(156) A.A. FROST, R.G. PEARSON - Kinetics and mechanisms, 2ème édition, John Wiley, 1961, 149

(157) H. SADEK, R.M. FUOSS - J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 4507

(158) D.N. BHATTACHARYYA, C.L. LEE, J. SMID, M. SZWARC - J. phys. Chem., 1965, 69, 608

(159) R.T. PFLAUM, L.C. HOWIK - Anal. Chem., 1956, 28, 1543

(160) M. KOHLER - Z. anal. Chem., 1953, 138, 9

(161) Z. BAŃKOWSKA, I. ZADROJNA - Roczniki Chemii, Ann. Soc. chim. Polonorum, 1972, 46, 1275